

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne 31400 TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974-1975

N° 90

MYASTHENIES OPÉRÉES PAR THYMECTOMIE : INDICATIONS, RÉSULTATS

THÈSE

Pour le Doctorat d'Etat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1974

par

Annie SETIEY

MEMBRES DU JURY

MM. J. GERAUD

Président

H. ESCHAPASSE

A. BES

Assesseurs

L. GLEIZES

M^{me} BENAZET

Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0028

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne 31400 TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974-1975

N° 90

MYASTHENIES
OPÉRÉES PAR THYMECTOMIE :
INDICATIONS, RÉSULTATS

THÈSE

Pour le Doctorat d'Etat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1974

par

Annie SETIEY

MEMBRES DU JURY

MM. J. GERAUD

Président

H. ESCHAPASSE

A. BES

Assesseurs

L. GLEIZES

M^{me} BENAZET

Suppléant

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

LEIDEN

1871

MYASTHENIA
OPTICUS ET THYROIDOPUS
EXAMINATIONES

THESE

PROBATIONIS ET DE
MAGISTRO



PROBATIONIS

1871

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

LEIDEN

1871

LIBRARY

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^e Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASOUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées	M. BAZEX	Purpan
et Syphilitiques		
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie	M. CADENAT	Rangueil
Maxillo-faciale		
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil

Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CLAUD	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine	M. BOULARD	Purpan
Expérimentale		
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUIS SOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie et Organogénèse	M. COMBELLES	Purpan
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Anesthésiologie	M. CATHALA B.	Purpan
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. LAZORTHE Fr.	Purpan

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasc.	M. GAILLARD J.	Purpan
Endocrinologie -Métabolisme Nutrition	M. BAYARD Fr.	Purpan
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine légale et toxicologie	M. ARBUS L.	Rangueil
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHE Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan
Parasitologie	M. SECUELA J.L.	Rangueil
Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 1 Octobre 1974

Je dédie cette thèse :

A MES PARENTS

en témoignage de ma
profonde affection.

A MON ONCLE ET A MA TANTE

M. et Mme MAGISTER

A JEAN MICHEL PONS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique
et Psychiatrie

Médecin des Hôpitaux

Membre titulaire de la Société
Française de Neurologie

Chevalier de la Légion d'Honneur

*qui a bien voulu présider notre thèse
et nous a toujours témoigné sa bien-
veillance.*

*Nous vous prions de trouver ici l'hommage
respectueux de notre grande admiration et
nos sincères remerciements pour l'intérêt
que vous nous avez témoigné.*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur H. ESCHAPASSE

Professeur de Chirurgie thoracique et
cardio-vasculaire

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*que nous remercions de l'aide qu'il
nous a apportée.*

*Nous vous demandons de croire à notre
vive admiration et à notre profonde
gratitude.*

Monsieur le Professeur A. BES

Professeur de Neurologie

Médecin des Hôpitaux

*que nous remercions de son enseignement
productif.*

*Croyez en notre grande reconnaissance
et en notre immense dévouement.*

Monsieur le Professeur L. GLEIZES

Maître de Conférence agrégé

Chargé de cours de pathologie
expérimentale

*qui nous prodigua ses avis et nous
fait l'honneur de participer à notre
jury de thèse.*

*Nous tenons à lui exprimer nos res-
pectueux remerciements.*

Madame le Docteur BENAÏET

Chargée de cours de Neurologie
à la Faculté

*que nous remercions pour l'honneur
qu'elle nous fait en siégeant à
notre jury de thèse.*

*Nous avons été très sensible à
l'amabilité de votre accueil
chaleureux.*

A Monsieur le Professeur SANDRAIL

Avec nos amitiés les plus respectueuses.

A Monsieur le Docteur GAUTHIER

Avec nos vifs remerciements pour l'aide et la bienveillance qu'il nous a toujours réservées.

A Monsieur le Professeur GAILLARD

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre gratitude pour sa collaboration à cette étude.

A Monsieur le Docteur CAUSSANEL

Qui nous a réservé un accueil chaleureux et fait bénéficier de son expérience.

A tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de Toulouse

A Messieurs le Docteur PAILHES et le Docteur DHOMPS
de l'Hôpital de LAVELANET

PLAN GENERAL

=====

MYASTHENIES OPEREES PAR THYMECTOMIES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE = GENERALITES

I - PHYSIOPATHOLOGIE

A - RAPPEL DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE

- Structure histologique
- Phénomènes électriques
- Médiation chimique

B - MYASTHENIE = BLOC NEURO-MUSCULAIRE

- Etude microscopique
- Etude électrique
- Nature du bloc myasthénique

C - THEORIE IMMUNOLOGIQUE

II - DIAGNOSTICS

A - DU POINT DE VUE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

B - DU POINT DE VUE CLINIQUE

- Terrain et facteurs étiologiques
- Sémiologie
- Eléments para-cliniques
- Formes cliniques
- Diagnostics différentiels
- Evolution et pronostic
- Les traitements

C - CONCLUSION = CLASSIFICATION D'OSSERMAN

DEUXIEME PARTIE = PRESENTATION DES OBSERVATIONS

I - PRESENTATION DES NEUF CAS.

II - CHIRURGIE THYMIQUE

A - EXPLORATIONS PRE-OPERATOIRES

B - TECHNIQUES OPERATOIRES

C - INDICATIONS

D - RESULTATS

III - PARTIE = REVUE DE LA LITTERATURE

I - STATISTIQUES AMERICAINES

A - NEW YORK : 1968

B - LOS ANGELES : 1973

II - STATISTIQUES FRANCAISES

A - PARIS SUR 100 CAS : 1972

B - PARIS SUR 31 CAS : 1969

III - RESULTATS PERSONNELS

A - SIGNES DE DEBUT

B - DUREES D'EVOLUTION

C - INCIDENTS CLINIQUES

D - ETUDES BIOLOGIQUES

E - RESULTATS : LE REcul POST-OPERATOIRE

F - DEGRE D'INVALIDITE APRES INTERVENTION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Il semble que l'unanimité soit faite actuellement pour considérer la myasthénie comme une maladie auto-immune.

Notre but est, ici, d'étudier les résultats de la thymectomie chez les myasthéniques observés dans les services de neurologie du Professeur GERAUD et les services de chirurgie thoracique du Professeur ESCHAPASSE (Hôpital PURPAN - Toulouse).

Après avoir rappelé les théories physiologiques de la pathologie de la myasthénie, ses données diagnostiques, nous exposons les 9 cas observés parmi lesquels :

- 4 associations myasthénie et thymome,
- 1 association myasthénie et hyperthyroïde,
- 1 association myasthénie et hypercorticisme,
- 3 interventions sur vestiges thymiques.

Puis nous avons fait un bref rappel sur les techniques et indications du traitement chirurgical.

Nous avons enfin passé en revue quelques statistiques américaines et françaises afin de comparer nos propres résultats.

P R E M I E R E P A R T I E

GENERALITES

La myasthénie est une affection musculaire spécifique caractérisée par le développement d'un degré anormal de faiblesse musculaire au sein des muscles volontaires, à la suite d'une activation répétée ou d'une tension prolongée, avec tendance remarquable à la récupération de la force musculaire après une période de repos ou une atténuation de la tension musculaire (CAMBIER [8]).

Mais il faut ajouter à cette définition purement clinique une notion pharmacologique *"réversibilité du phénomène après injection de prostigmine"* et une notion physiopathologique *"existence d'un trouble de la transmission neuro-musculaire"*.

-
- 0 -
-

I - PHYSIOPATHOLOGIE

A - RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS SUR LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE NORMALE

Actuellement, grâce à l'étude au microscope électronique et aux recherches pharmacodynamiques, la transmission neuro-musculaire est bien connue.

Ces techniques modernes ont permis d'étudier :

- la structure de la jonction neuro-musculaire,
- les phénomènes électriques mis en jeu,
- la médiation chimique de la transmission synaptique.

1°) Structure histologique (Schéma I) :

L'axone du neurone moteur assure l'innervation de plusieurs fibres musculaires, cet ensemble est "*l'unité motrice*". En pénétrant dans le muscle l'axone se ramifie et ses ramifications entrent en contact avec le muscle au niveau de la "*plaque motrice*".

Au niveau de la plaque motrice l'endomysium (enveloppe conjonctive du muscle) se continue avec l'endonevre (enveloppe conjonctive du nerf).

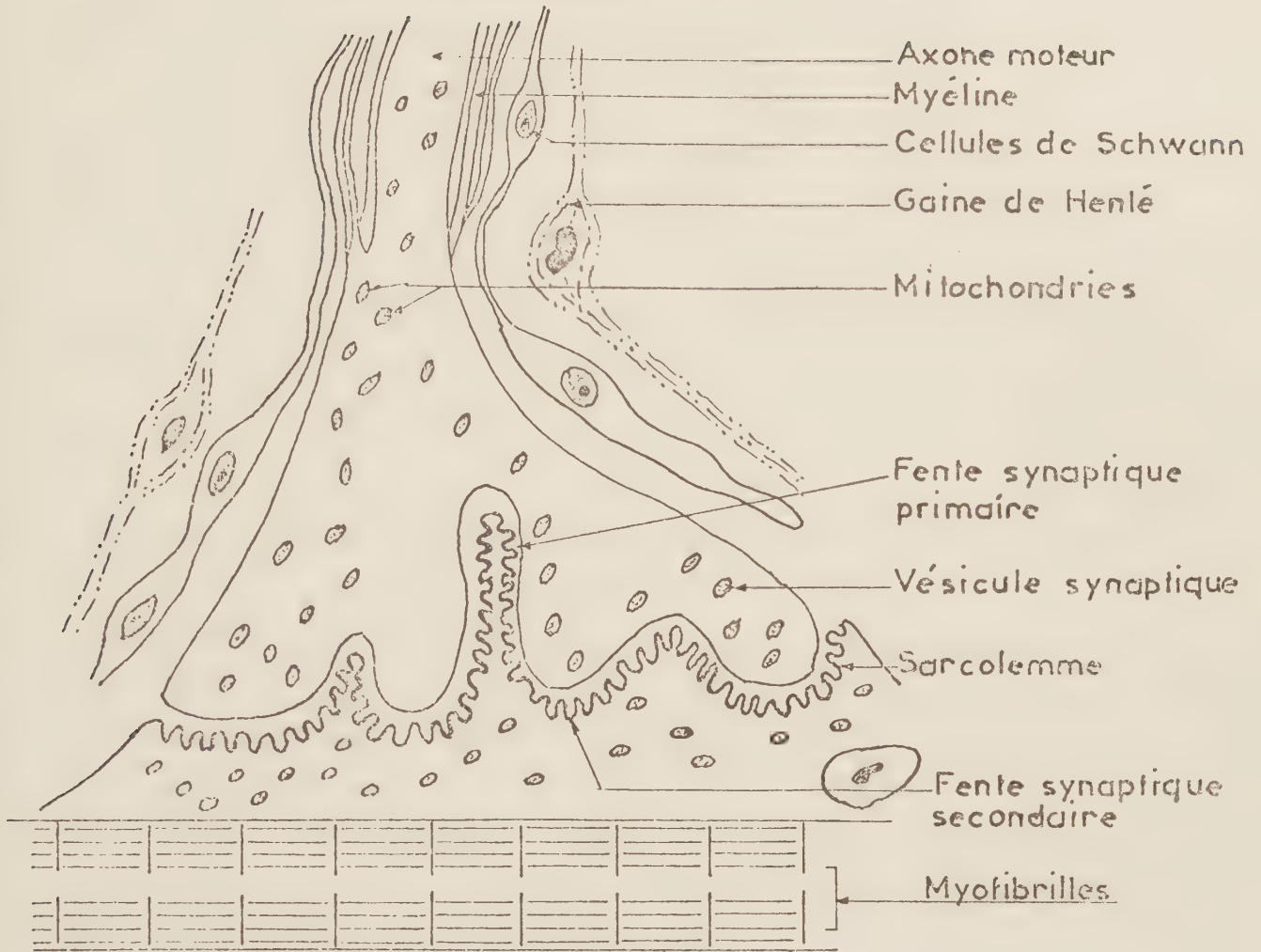
La membrane limitante de la cellule musculaire ou sarcolemme se creuse d'une gouttière pour loger l'axone terminal. La gaine de SCHWANN s'interrompt à ce niveau laissant place à une mince expansion cytoplasmique : la *téloglie*. Il existe donc un intervalle entre la membrane limitante de la fibre nerveuse et le sarcolemme, c'est la fente synaptique primaire (500 à 700 Å).

Le sarcolemme de la gouttière synaptique est parcouru de replis qui lui donnent une structure lamellaire et qui sont séparés par des espaces : les fentes synaptiques secondaires situées à distance de l'axone lui-même.

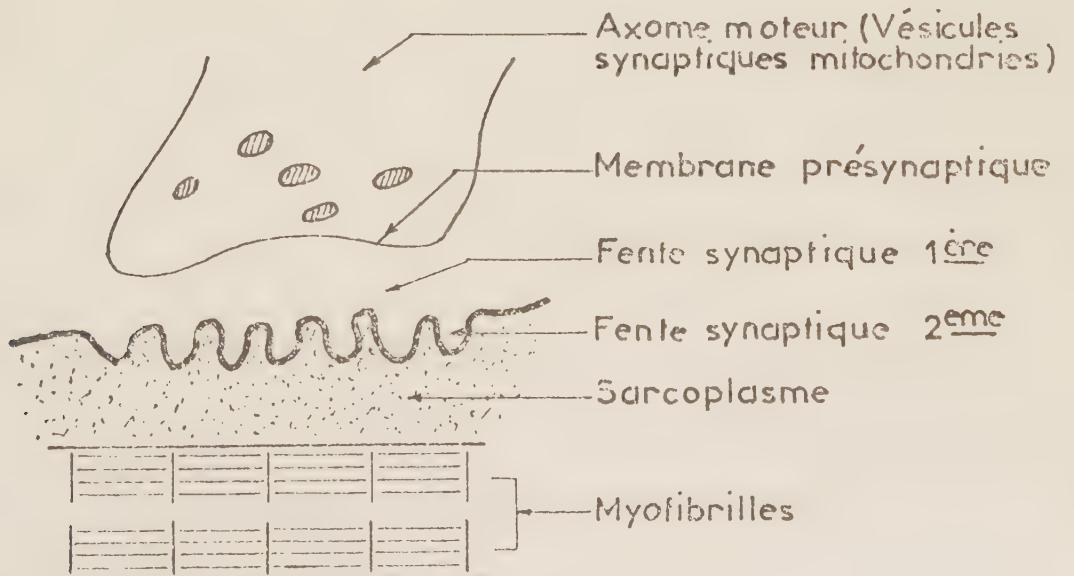
On trouve au niveau de la partie terminale de l'axone des neuro-fibrilles, des mitochondries et surtout des "*vésicules synaptiques*" contenant nous le verrons de l'acétylcholine.

Grâce aux méthodes de coloration histochimiques on peut voir la présence de cholinestérase au niveau du sarcolemme. On retrouve aussi cette cholinestérase au niveau de la membrane limitante de l'axone et dans les vésicules synaptiques.

SCHEMAS - I



JONCTION NEURO-MUSCULAIRE



JONCTION SYNAPTIQUE - FENTES SYNAPTIQUES
PRIMAIRES & SECONDAIRES

2°) Phénomènes électriques de la transmission neuro-musculaire :

L'enregistrement peut-être multi-unitaire pratiqué sur le nerf ou intracellulaire, il s'adresse alors à une seule fibre nerveuse.

Le nerf étant soumis à des chocs brefs et répétés on enregistre un potentiel d'action dans le muscle correspondant à l'activation de toutes les fibres de l'unité motrice (stimulation supra-maximale). Alors que pour une stimulation plus faible seules les fibres à seuil électrique bas seront stimulées : mais la transmission neuro-musculaire sera mieux comprise grâce à un enregistrement intracellulaire car il se place à l'échelon unitaire.

Ainsi on enregistre une dépolarisation de la plaque motrice pour toute stimulation de l'axone.

Quand cette dépolarisation atteint un "*seuil critique*" elle est le point de départ d'un potentiel qui se propagera à l'ensemble des fibres musculaires.

Le potentiel de plaque qui est un potentiel local obéit à la "*loi du tout ou rien*". Le délai synaptique de 0,4 millisecondes est le temps séparant la stimulation du nerf et l'apparition du potentiel propagé, ce délai correspond à la transmission neuro-musculaire.

L'enregistrement prolongé de l'activité de la plaque motrice en dehors de toute stimulation permet de constater des potentiels de très faible amplitude (0,5 à 1 millivolt) se produisant de façon irrégulière.

3°) Médiation chimique :

La théorie du médiateur chimique dans la transmission neuro-musculaire va permettre d'expliquer les phénomènes électriques déjà observés.

L'influx nerveux qui dépolarise la membrane présynaptique provoque la libération de l'acétylcholine éjectée des vésicules synaptiques sous forme de quanta d'acétylcholine.

Puis cette acétylcholine va se fixer sur les récepteurs de la membrane postsynaptique modifiant ainsi la perméabilité ionique de cette dernière, fixée sur les récepteurs, l'acétylcholine se transforme rapidement en cholinesterase.

Il semble que l'acétylcholine soit éjectée de façon discontinue des vésicules synaptiques.

Cette théorie chimique permet d'expliquer les différents types de blocs musculaires :

- Les blocs par dépolarisation insuffisante ; dans ce cas le curare va prendre la place de l'acétylcholine sur les récepteurs par un mécanisme d'inhibition compétitive.

- les blocs par dépolarisation irréversible dûs à une action insuffisante de la cholinestérase ; la plaque motrice ne peut alors se repolariser et donc se dépolarise à nouveau.

Ainsi alors sur les premiers blocs sont améliorés par l'acétylcholine ou les substances anticholinestérasiques, les secondes sont au contraire aggravées par ces mêmes produits.

B - DANS LE CAS DE LA MYASTHENIE

La physiopathologie est encore hypothétique.

1°) Etude microscopique :

La microscopie optique montre parfois un aspect anormalement allongé de la jonction neuro-musculaire ; dans d'autres cas on note au contraire une atrophie de la plaque motrice, mais quelques fois c'est un aspect dystrophique tortueux qui peut être observé.

La microscopie électronique démontre que l'anomalie porte en réalité sur les fentes synaptiques secondaires qui semblent élargies ou même inexistantes. La fente synaptique primaire semble elle aussi modifiée alors que axone et vésicules synaptiques sont normaux.

2°) Etude électrique :

L'enregistrement électrique au niveau de l'unité motrice montre chez le myasthénique :

- lors d'une stimulation supramaximale, le potentiel évoqué manque d'amplitude, mais cette anomalie est corrigée par la prostigmine,

- lors d'une stimulation répétitive la réponse musculaire se déroule en trois temps :

1er temps : diminution initiale de l'amplitude du potentiel,

2ème temps : augmentation secondaire,

3ème temps : épuisement post-activation, survenant 20 secondes après la fin de la téτανisation et pouvant durer plusieurs minutes.

L'enregistrement électrique unitaire montre que l'anomalie dans la myasthénie est la diminution de l'amplitude des potentiels mais aussi la diminution de leur fréquence.

De plus la stimulation de l'axone provoque une amplitude de potentiel local diminuée, à peine suffisant pour atteindre le seuil critique et donner naissance au potentiel propagé. Donc il est bien démontré que dans la myasthénie on assiste à un bloc neuro-musculaire par ailleurs transitoire.

3°) Nature du bloc myasthénique :

La nature du bloc neuro-musculaire est encore mal connue, il a été proposé deux hypothèses : [8].

1ère théorie (FOLDES) : met en cause la diminution de la sensibilité de la plaque motrice à une acétylcholine sécrétée normalement.

Cette théorie est basée sur le fait que le bloc myasthénique est analogue au bloc produit par le curare. En effet dans les deux cas on observe les mêmes signes cliniques et pharmacologiques (correction par la prostigmine et les substances anticholinestérasiques).

C'est pourquoi dans la myasthénie on a recherché une substance qui agirait par inhibition compétitive comme le curare. La découverte des anticorps anti-muscles chez le myasthénique a apporté un élément important en faveur de cette théorie. Cependant des arguments s'inscrivent contre cette théorie ; les anticorps anti-muscles ne sont retrouvés chez le myasthénique que dans 1/3 des cas, de plus l'injection d'acétylcholine par micro ionophorèse dans l'espace synaptique permet d'obtenir un potentiel post-synaptique comparable à celui observé dans les mêmes conditions sur un muscle normal.

2ème théorie (Mary WALKER) : met en cause une sécrétion insuffisante d'acétylcholine. L'acétylcholine synthétisée à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme - A en présence de cholinacetylase se répartit en :

- acétylcholine immédiatement utilisable,
- acétylcholine de réserve.

L'augmentation de cette réserve reflèterait un trouble métabolique chez le myasthénique.

Ainsi dans ce cas la diminution de la capacité de synthèse entraînerait l'effondrement de la réserve d'acétylcholine et donc l'épuisement post-tétanique.

En fait les deux théories n'apportent pas une explication satisfaisante de tous les phénomènes observés chez les myasthéniques ; c'est pourquoi des hypothèses immunologiques sont actuellement étudiées.

C - THEORIES IMMUNOLOGIQUES DE LA MYASTHENIE

Cette théorie a été proposée par SIMPSON en 1960 et étayée par STRAUSS-BEUTNER - VAN DER GELD et DAMESHEC [28].

Si l'examen macroscopique montre une anomalie inconstante du thymus chez les myasthéniques, par contre l'examen microscopique permet d'affirmer dans la majorité des cas la présence de centres germinatifs dans le thymus, ce qui est considéré comme un conflit immunologique.

En faveur de cette théorie :

- MARSHALL et WHITE [28] ont obtenu les mêmes modifications en introduisant un antigène dans le tissu thymique,
- les centres germinatifs se notent dans les tissus lymphoïdes au cours de toute réponse immunologique,
- ces centres s'observent dans les infiltrats leucocytaires associés aux affections auto-immunes,
- expérimentalement les thymus de souris atteintes d'anémie hémolytique auto-immune, montrent des centres germinatifs.

Donc on peut supposer que les centres germinatifs correspondent à des modifications anatomiques du thymus pouvant aboutir à la formation de thymome.

De plus la rareté des centres germinatifs dans les myasthénies évoluées s'accorde avec l'étude de DENZ selon lequel le potentiel de formation de ces centres germinatifs est maximum à la puberté et diminue avec l'âge.

D'autre part, les anticorps anti-muscles se fixent sur les bandes A et quelquefois sur les stries Z des faisceaux musculaires (selon STRAUSS) [58].

Mais de tels anticorps peuvent être mis en évidence sans qu'il y ait de syndrome myasthénique. Donc cette présence d'anticorps est-elle une conséquence de l'altération musculaire et non sa cause ?

La présence simultanée d'anticorps anti-muscle et d'anticorps anti-thymus pose le problème d'une association myasthénie et anomalie thymique. Ainsi les anticorps anti-muscles et anti-thymus auraient un antigène commun (VAN DER GELD) [63] car l'absorption préalable du sérum du myasthénique sur le muscle strié empêche la fixation d'anticorps sur le thymus.

On peut dire en conclusion de cette théorie immunologique que

- pour HENRI la cellule thymique où siège l'immunofluorescence serait non une cellule épithéliale, mais une cellule de muscle strié incluse

dans la glande thymique,

- pour STRAUSS et VAN DER GELD [63] le thymus élaborerait un antigène qui se fixerait sur les striés musculaires, alors il pourrait donc s'agir d'un constituant de la cellule épithéliale qui serait un inhibiteur neuro-musculaire qui se fixerait par affinité anatomique. A partir de cette nouvelle localisation, l'antigène entraverait le métabolisme du muscle et par là la fonction de la plaque motrice.

Le thymus serait l'organe cible primitif des anticorps dont la formation correspondrait à un processus de défense contre les mutations des cellules thymiques. Mais en même temps ces anticorps auraient un rôle de protection contre l'antigène mis en circulation, ce qui explique le taux élevé d'anticorps chez certains myasthéniques.

La présence d'anticorps chez les malades porteurs de thymomes sans syndrome myasthénique traduirait une inactivation non réussie de l'inhibiteur neuro-musculaire ; de plus ces anticorps expliqueraient le caractère non métastasiant des cancers thymiques et ce, grâce à une cytolyse immunitaire des cellules tumorales essaimées.

Un point reste très hypothétique dans cette théorie, c'est le chaînon qui relie le conflit immunologique et le dysfonctionnement de la plaque motrice.

En conclusion d'après PATATESTAS [43] on retrouve dans les centres germinatifs des thymus de myasthéniques des clones anormaux de lymphocytes immunocompétents, de plus le thymus sécréterait une hormone, la thymosine, devenue anormale dans la myasthénie.

Cette dernière théorie immunologique expliquerait le rapport pathologique entre la myasthénie et le thymus.

Ainsi la maladie thymique représenterait le désordre primaire avec comme complication facultative l'éclosion d'une myasthénie. Le thymus serait l'organe cible des anticorps dont la production serait due à un processus de défense de l'organisme contre des mutations cellulaires thymiques. En même temps le thymus pourrait avoir un rôle de protection contre l'antigène mis en circulation.

Cette théorie immunologique, qui par ailleurs n'explique pas tout, démontrerait les associations myasthénie, pathologie thymique et collagénose ou dysthyroïdies qui participent à un mécanisme de même nature.

II - DIAGNOSTIC DE MYASTHENIE

A - DU POINT DE VUE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Alors que le système nerveux garde son entière intégrité, le muscle strié montre souvent des anomalies :

- des lymphorrages, qui sont un amas de lymphocytes et de moyens mononucléaires à localisation périvasculaire, se retrouvent dans 88% des cas dans la myasthénie (BUZZARD 1905 et NOYES) [44]. Il faut noter cependant que ces mêmes lymphorrages sont très souvent observés dans la maladie de BASEDOW, la maladie d'ADDISON et la polyarthrite évolutive,

- des altérations des fibres musculaires avec perte de leur striation, nécrose et réaction inflammatoire différente de celle des myosites (RUSSEL 1953 - ROWLAND 1956) [44]. Ces lésions non spécifiques persistent malgré des rémissions spontanées cliniques ou des rémissions spontanées secondaires à la thymectomie,

- des altérations des plaques motrices au niveau de leurs fentes synaptiques (COERS) [44].

B - DU POINT DE VUE CLINIQUE

La myasthénie difficile à schématiser est cependant caractérisée par des éléments constants ; la fatiguabilité anormale à l'effort et sa topographie touchant les muscles à innervation bulbaire et les racines des membres.

1°) Terrain et facteurs étiologiques (figure 2) :

C'est une maladie de la femme jeune ; en effet le sexe féminin est concerné dans 70% des cas.

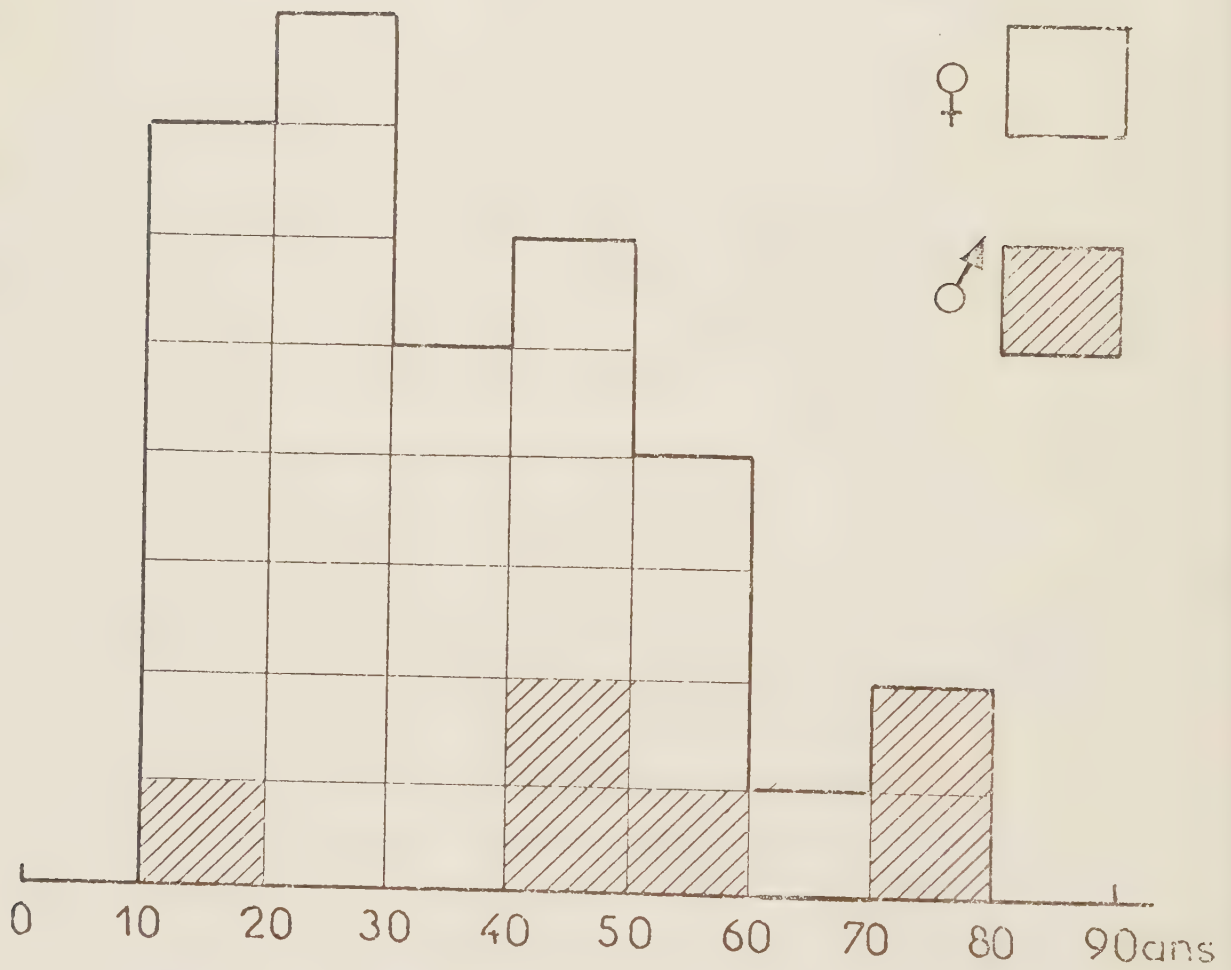
L'apparition est en général précoce à la puberté ou entre 20 et 35 ans.

Cependant la myasthénie n'épargne pas l'homme, l'enfant ni le vieillard.

On note quelques formes familiales.

On a discuté le rôle déclenchant dans la myasthénie, de facteurs infectieux, toxiques, traumatiques, chirurgicaux, obstétricaux ou psychiques ; les facteurs étiologiques les plus retenus sont d'ordre endocriniens ; c'est ainsi qu'en période prémenstruelle le syndrome myasthénique semble regresser.

FIG. 2 - MYASTHENIE
- SÉRIE DE 31 CAS -
- RÉPARTITION SELON L'ÂGE ET LE SEXE -



Lors d'une grossesse il peut y avoir amélioration ou au contraire aggravation de la maladie.

Il faut aussi noter qu'en période évolutive on peut constater une aménorrhée transitoire.

2°) Sémiologie de la myasthénie :

La caractéristique de la maladie réside dans une faiblesse touchant les muscles à topographie rhizomélisque où à innervation bulbaire.

a) la faiblesse myasthénique

Il s'agit d'une diminution de la contraction musculaire s'accroissant avec la répétition de l'effort réalisant ainsi *"un épuisement progressif à l'effort"*.

La fatigue tend à augmenter au cours de la journée ; l'activité, les repas, les émotions, le froid augmentent les symptômes.

L'intensité de cette *"faiblesse myasthénique"* est variable depuis une simple fatigabilité ne restreignant que les efforts prolongés jusqu'à un véritable état pseudo-paralytique permanent.

b) la topographie des atteintes musculaires

Le *"faciès myasthénique"* évocateur se traduit par une expression caractéristique : visage lisse, lèvres entr'ouvertes, yeux à demi fermés, mimique réduite, sourire transversal, difficultés à parler et mastiquer.

Les muscles oculaires peuvent être les seuls atteints au début de la maladie. C'est ainsi que l'on note un ptosis uni ou bilatéral, diplopie variant avec la fatigue, voire ophtalmoplogie complète.

Les muscles cervicaux sont souvent intéressés. Dans les formes les plus discrètes le malade éprouve des difficultés à l'effort de flexion, extension de la tête, alors que dans les formes plus graves la tête, ne pouvant plus être portée, tombe en avant.

Les muscles des ceintures scapulaire et pelvienne sont touchés dans leur racine. Seules dans les formes très évoluées les extrémités des membres ne sont pas épargnées. Donc il y aura difficulté à lever les bras, à monter les escaliers, à passer de la station assise à la station debout, dandinement donnant une démarche pseudo-myopathique.

L'atteinte des muscles vélo-pharyngés est aussi caractéristique et revêt une grande importance sur le plan fonctionnel. On constatera une voix nasale, des troubles de la déglutition, des fausses routes.

La participation des muscles respiratoires doit être systématiquement recherchée. Les manifestations peuvent être discrètes, comme un manque de vigueur de la toux, mais l'atteinte est évidente devant une respiration superficielle, une accélération du rythme respiratoire au moindre effort, des signes d'encombrement.

Enfin certain nombre de signes négatifs ont une grande importance, comme le tonus musculaire normal, le volume musculaire en général conservé et les réflexes ostéotendineux et idio-musculaires normaux (sauf quelquefois en période aiguë).

Mais bien que la symptomatologie de la myasthénie soit exclusivement motrice, GOLDFLAM [28] a signalé la possibilité de douleurs, de paresthésies et de troubles sensitifs.

3°) Autres éléments du diagnostic :

Une fois suspectée la nature myasthénique doit être confirmée par trois types d'examens : l'électromyogramme, le test à la prostigmine et les études immunologiques.

a) Les données électriques vont être de quatre ordres :

1 - Réaction myasthénique de JOLLY : épuisement progressif de la contraction musculaire au cours de la téτανisation faradique. Mais en réalité c'est examen est sans spécificité.

2 - Diminution d'amplitude des potentiels d'unité motrice sans modification de leur fréquence au cours d'une contraction musculaire soutenue (E.M.G. de détection).

3 - Diminution d'amplitude des réponses aux chocs simples et facilitation post-tétanique (E.M.G. de stimulation).

4 - Modification des courbes d'allongement des latences musculaires sous téτανisation.

En réalité ces techniques permettent d'identifier l'existence neuromusculaire, mais il est difficile de différencier la myasthénie des autres types de bloc.

b) **le test à la prostigmine** décrit par Mary WALKER en 1935 a une grande valeur diagnostique bien qu'il ne soit pas exempt de causes d'erreurs.

Il est injecté au malade 1,5 mgr. de prostigmine par voie I.M. (ou 0,5 mgr. en I.V.). On obtient alors une nette amélioration de la force de contraction musculaire appréciée surtout au niveau des muscles orbiculaires des

paupières, des muscles de la nuque et des racines des membres. La réponse à ce test peut aussi être mesurée par spirométrie.

Quand la réponse paraît douteuse, on répète cette épreuve avec une dose de 1 mgr. de prostigmine I.V. associé à 1/4 mgr. d'atropine.

Mais dans le résultat de ce test deux réserves s'imposent :

- dans la myasthénie grave la réponse peut être inappréciable,
- d'autre part, la prostigmine peut améliorer des syndromes myogènes ou neurogènes.

Donc on ne peut demander à la prostigmine une spécificité trop rigoureuse.

c) Du point de vue biologique et immunologique on notera de façon plus ou moins constante :

- la formule numération qui est le plus souvent normale, doit être vérifiée en raison des quelques cas d'anémie aplastique associés à la myasthénie,

- la vitesse de sédimentation n'est en général pas modifiée,
- l'étude des protéides sériques ne montre que des discrètes anomalies, cependant dans quelques cas on peut mettre en évidence une hypergammaglobulinémie (augmentation des gamma M, parfois des gamma G, mais jamais des gamma A). Il a été noté par M. GOULON [28] quelques cas d'hypergammaglobulinémies (5% des cas) avec forte accélération de la vitesse de sédimentation,

- le taux du complément est normal, cependant quelques auteurs ont noté une chute de ce taux,

- la recherche de certains anticorps demeure l'élément essentiel du bilan biologique.

En 1960, STRAUSS [58] montrait, par une technique d'immunofluorescence, qu'il existait dans un mélange de sérum de myasthénique des anticorps se fixant sur les striations transversales des fibres musculaires.

GROB a étudié la fixation du complément du sérum myasthénique sur les nucléoprotéines musculaires.

Poursuivant leurs recherches, STRAUSS et COLL [58] ont trouvé que les gammaglobulines de myasthéniques se fixent concurremment sur le muscle squelettique et sur le cytoplasme des cellules épithéliales du thymus, d'où la réactivité croisée (anticorps, anti-muscle, anti-thymus mis en évidence dans 95% des cas de myasthénie associée à un thymome).

Les anticorps dont la présence paraît statistiquement significative, sont les anticorps anti-muscles, anti-thymus et anticorps anti-thyroïdiens.

Mais il est important d'envisager les variations évolutives de ces taux d'anticorps, en effet on peut noter une alternance de résultats positifs et négatifs chez un même malade.

- l'exploration de l'hypersensibilité retardée (test au D.N.C.B. dinitrochlorobenzène) constitue une autre technique d'étude immunologique. Ainsi dans un premier temps on applique une dose "*sensibilisatrice*" sur la peau du sujet et trois semaines plus tard une seconde dose "*révélatrice*".

Dans la majorité des cas on observe une réaction érythémato-papuleuse ; mais DAMESHEK a noté qu'il peut y avoir une corrélation entre une réponse au D.N.C.B. négative et la présence d'un thymome [28].

- les autres recherches biologiques n'ont au cours de la myasthénie qu'un intérêt secondaire, cependant il est toujours nécessaire de surveiller la glycémie, l'ionogramme (recherche surtout d'hypokaliémie), les dosages hormonaux (17 ceto, 17 OH, F S H, oestrogènes) qui peuvent montrer quelques anomalies.

- une radiographie doit toujours être pratiquée afin de détecter un éventuel thymome pouvant être associé à la myasthénie. La radiographie peut être complétée par la tomographie et d'autres examens (plus délicats) que nous verrons dans un chapitre particulier.

Pourtant il faut noter que le diagnostic de la myasthénie demeure essentiellement clinique.

4°) Sont à noter des formes cliniques et des formes associées :

La "*forme spinale*" ou la fatigabilité myasthénique n'affecte que les membres et où les signes faciaux et oculaires sont absents. On voit ici l'importance du test à la prostigmine et de l'électromyogramme, dans les formes oculaires pures la maladie se réduit à un ptosis et une ophtalmoplégie en général asymétrique et sans modification du réflexe pupillaire.

Dans ces formes le test à la prostigmine et l'E.M.G. sont difficiles à réaliser.

La myasthénie peut revêtir des formes atypiques selon l'âge du malade. Ainsi chez le nouveau-né, (forme néo natale) né de mère myasthénique, dès le 1er ou 3ème jour de la vie, on note une diminution de la succion, des cris et une gêne respiratoire (STRICKROOT 1942) [28]. Cependant cette maladie

est transitoire puisque guérie en quelques semaines à l'aide de 1/2 à 1 mgr. de prostigmine I.M.

Cette forme n'est pas si rare d'après OSSERMAN qui note six cas de myasthénie néo-natale chez 28 enfants nés de femme atteinte de cette maladie [28].

Chez l'enfant la fréquence de la myasthénie est la même dans les deux sexes. Dans ces cas la maladie est le plus souvent généralisée.

Chez le vieillard la myasthénie touche plus l'homme que la femme et elle est en général associée à une tumeur thymique de pronostic très réservé.

Les "*formes associées*" sont à retenir, la myasthénie peut alors co-exister avec une pathologie thymique, thyroïdienne, métabolique ou auto-immune.

L'association la plus fréquente est réalisée avec un thymome ou une hyperplasie thymique (15 à 46% des cas selon les auteurs). La myasthénie dans ce cas ne révèle pas de caractère sémiologique particulier ; cependant on note une plus grande fréquence chez l'homme, un début plus tardif mais surtout une gravité plus accentuée.

Les thymomes sont lympho-épithéliaux ou réticulo-thymocytaires. L'abondance de cellules lymphocytaires fait parfois parler de lymphome. La malignité éventuelle se traduit par un caractère invasif loco-régional, mais les métastases sont rares et toujours très tardives.

Dans l'hyperplasie thymique il faut s'attacher à la découverte de centres germinatifs dans la médullaire (SLOAN 1943). Ces centres germinatifs retrouvés dans 80% des cas selon CASTLEMAN [12] paraissent plus rares dans les myasthénies évoluées et chez le sujet âgé.

L'association myasthénie et dysthyroïdie moins fréquente pose de nombreux problèmes.

L'association myxoedème-myasthénie est si rare, qu'elle paraît une pure coïncidence, par contre la maladie de BASEDOW semble moins rarement se développer avec une myasthénie ; ainsi GOELEN note 6% d'hyperthyroïdie chez un myasthénique et presque 1% de syndrome myasthénique vrai, chez un basedowien [28].

Déjà en 1948 EACHERN et PARNELL [43] avaient noté un antagonisme entre ces deux maladies, ainsi l'amélioration de l'hyperthyroïdie (par traitement médicamenteux ou chirurgical) aggravait la myasthénie de façon parallèle à

l'augmentation du métabolisme basal. Les liens de la myasthénie et des dysthyroïdies prennent une signification nouvelle à la lumière des conceptions immunologiques modernes. En effet on tend actuellement à faire entrer la maladie de BASEDOW dans le cadre des affections auto-immunes. De plus il faut noter la détection d'anticorps anti-thyroïdiens dans de tels cas.

D'autres affections métaboliques telles que la maladie d'ADDISON (KANE 1950 - BOULET et PASSOUANT 1956) [44], la maladie de CUSCHING et l'adénome hypophysaire posent le problème d'une coïncidence ou d'une véritable association.

Nous avons personnellement trouvé un cas d'association myasthénie thymome et hyperthyroïdie, ainsi qu'un cas d'association myasthénie thymome et maladie de CUSCHING.

L'exploration systématique de la glycémie chez les myasthéniques à montré quelques cas de diabète associé (FRENKEL) [24]. Mais en réalité les cas notés sont dans la littérature tellement rares, que l'on peut penser que c'est là une coïncidence.

D'autres affections ont été mentionnées concurremment avec la myasthénie.

On relève en effet dans cette liste un certain nombre de maladies auto-immunes telles que : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, anémie hémolytique, hypogammaglobulinémie, pemphigus.

Notons qu'en présence de myasthénie avec thymome on peut mettre en évidence quelques anémies aplasiques (THEVENARDS et Melle MARQUES 1955 - CASTAIGNE 1961) [24].

Les affections neuro-psychiatriques peuvent aussi coexister avec une myasthénie, c'est ainsi que PAGES et PASSOUANT en 1953 [44] ont noté quelques cas d'épilepsie et de "*grand mal*" chez des myasthéniques (l'accès tonico-clonique de la crise épileptique est alors de même intensité que chez le sujet sans myasthénie). Quant aux manifestations dépressives, elles peuvent être considérées comme inhérentes au syndrome myasthénique.

A la lumière des théories modernes, la myasthénie fait apparaître un déséquilibre immunitaire, cependant on connaît encore très mal les rapports qu'il peut y avoir entre cette affection et les maladies dites auto-immunes.

5°) Les diagnostics différentiels de la myasthénie doivent être considérés :

Les caractères sémiologiques laissent penser a priori que le diagnostic

de la myasthénie est relativement aisé. C'est vrai pour les formes typiques, pourtant des affections myogènes ou neurogènes peuvent être discutées dans les formes atypiques. De plus il faut toujours discuter l'hystérie devant notamment une forme spinale pure et la sclérose en plaque devant la résorption des symptômes après le repos.

Mais la discussion diagnostique est encore plus difficile quand il s'agit de distinguer une myasthénie vraie, d'un syndrome myasthénique inhérent à d'autres circonstances étiologiques.

Le syndrome myasthénique des affections endocriniennes en particulier des dysthyroïdies, peuvent en imposer pour une association de myasthénie vraie et d'une anomalie thyroïdienne. Quand on sait les liens qui semblent unir la pathologie thymique à celle de la glande thyroïde, les conceptions immunologiques de la dysthyroïdie, quand on constate la fréquence d'auto-anticorps, anti-thyroïdiens chez le myasthénique, on peut se demander dans quelle mesure les frontières doivent être maintenues entre la myasthénie vraie et les syndromes myasthéniformes des affections thyroïdiennes.

Le syndrome myasthéniforme paranéoplasique, est aujourd'hui bien connu.

EATON et LAMBERT [28] ont décrit au cours de certains cancers bronchiques à petites cellules un type particulier de bloc neuro-musculaire caractérisé par des particularités électrologiques et par sa résistance à la prostigmine. Donc la recherche d'un cancer latent doit faire partie des investigations devant un syndrome myasthénique récent, surtout chez un sujet âgé.

Le syndrome myasthéniforme médicamenteux est de connaissance beaucoup plus récente. Certains antibiotiques (streptomycine, kanamycine, néomycine, méthane sulfonate de colistine) peuvent entraîner un bloc neuro-musculaire aigu. Ces accidents peuvent survenir quelques heures après l'administration (I.M., I.V. ou même locale) de l'antibiotique, mais fait majeur il s'observe presque toujours chez les insuffisants rénaux.

Quoiqu'il en soit, la paralysie régresse très rapidement après la suppression du médicament responsable.

Il a été décrit des syndromes myasthéniformes au cours de désordres métaboliques tels que l'urémie en phase terminale, les dyskaliémies, l'hypocalcémie grave, qui seront reconnues à l'aide d'investigations biologiques. Citons aussi quelques syndromes myasthéniques dans certaines intoxications par le plomb ou les gaz de combat, ou encore par le tabac chiqué (COULONJOU) [28].

6°) L'évolution et le pronostic sont imprévisibles :

Aucun argument, ni clinique, ni électrique, ni biologique, ne permet d'avancer un pronostic. Tout peut se limiter pendant des années à une simple fatigabilité facilement équilibrée par le traitement. Cependant ce cours relativement peu menaçant peut être brutalement interrompu par une poussée paralysant le malade avec des troubles respiratoires, posant en quelques heures le pronostic vital.

Ailleurs la myasthénie se présente d'emblée sous un aspect généralisé. Ces formes jadis mortelles peuvent aujourd'hui être prolongées grâce à la réanimation respiratoire.

Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de signes prennent dans l'immédiat une indiscutable valeur d'alarme. Ce sont essentiellement les troubles de la déglutition et les signes d'insuffisance respiratoire qui imposent une hospitalisation en milieu spécialisé.

D'autre part, quand le malade doit augmenter progressivement les doses d'anticholinestérasiques, il faut s'attendre à une évolution précipitée.

Il est enfin évident que, chez de tels malades, tout épisode intercurrent (grossesse, avortement, infections respiratoires, chirurgie) exige une surveillance accrue,

Il faut noter qu'en présence d'association myasthénie et autre maladie auto-immune, bien souvent la compensation de l'une aggrave l'autre.

7°) Le traitement de la myasthénie sera de deux ordres : symptomatique ou chirurgical :

Le traitement médical utilise les anticholinestérasiques, mais son but est la correction d'une anomalie de fonction par la création d'une autre anomalie.

Les produits en cause sont :

- la PROSTIGMINE qui a une durée d'action courte (3 à 4 heures) donc les prises doivent être répétées au cours de la journée. Elle est utilisée par voie orale ou par injection intramusculaire, voire en cas d'urgence par voie intraveineuse, selon l'équivalence posologique : 0,5 mgr. I.V. = 1,5 mgr. I.M. = 15 mgr. per os.

- le MESTINON a une action plus prolongée et peut être utilisée per os (comprimé dosé à 60 mgr.) ou en injection I.M. et I.V. (2 mgr./ml).

- la MYTELASE qui par son action encore plus prolongée permet de réduire les prises dans les 24 heures. Elle n'est utilisable que par voie orale : comprimés dosés à 10 mgr. En règle générale on essaye en premier lieu la prostigmine, mais l'équilibration est souvent mieux obtenue avec la mytelase ou le mestinon.

Les associations peuvent être utilisées. Les règles posologiques sont indéfinissables, car la sensibilité varie d'un malade à l'autre. L'information du maniement de ces drogues est indispensable à cause des effets secondaires.

Ainsi la prostigmine et à moindre titre les autres médicaments, possèdent des effets muscariniques se traduisant aux doses excessives par des crampes, des fasciculations, une sialorrhée, une hypersécrétion bronchique, des sueurs, des diarrhées, des vertiges, une pâleur et un myosis. Ces troubles pouvant réaliser une véritable "*crise cholinergique*", peuvent être prévenus par la prise simultanée de dérivés belladonés.

Un autre effet secondaire est représenté en cas de surdosage par le bloc de dépolarisation réalisant une aggravation de la paralysie avec une détresse respiratoire. Il faudra donc dans quelques cas, savoir différencier la crise myasthénique de la crise cholinergique ; c'est pourquoi on a proposé le test au TENSILON (effet correcteur en cas de myasthénie et un effet aggravant dans le cas d'une surcharge médicamenteuse).

Mais le mieux est alors de supprimer toute thérapeutique avec un recours à l'intubation, ou la trachéotomie et la respiration artificielle ; on évite ainsi les accidents catastrophiques.

Parmi les médications adjuvantes, il faut citer :

- l'éphédrine qui potentialise les effets de la prostigmine,
- le potassium qui doit être administré de façon à maintenir une kaliémie importante,
- les spironolactones (ALDACTONE) qui permet de réduire la posologie des anticholinestérasiqes. Leur mécanisme d'action agissant en tant qu'antagoniste de l'aldostérone, sur les échanges de potassium entre cellule et secteur extra-cellulaire et partant sur la polarisation de la membrane cellulaire. L'asthénie secondaire à cette thérapeutique peut être corrigée par l'apport de sodium.

En cas de menace respiratoire force est de recourir à la trachéotomie (ou intubation en cas d'extrême urgence).

Le traitement chirurgical est essentiellement représenté par la thymectomie que nous envisagerons dans un chapitre ultérieur.

Récemment des traitements hormonaux ont été effectués. L'influence marquée des épisodes génitaux sur l'évolution de la myasthénie de la femme, a suscité une tentative thérapeutique à l'aide d'anovulatoire (préconisé par FRENKEL lors des recrudescences prémenstruelles) [25].

Mais en réalité le manque de recul de l'utilisation de ce type de médicament, ne permet pas de bien juger de leur efficacité.

Les corticoïdes ont été essayés par plusieurs auteurs, avec des résultats plutôt défavorables.

Le traitement par l'A.C.T.H. étudié par TORDA et WOLFF [28] en 1951 a montré quelques améliorations. Toutefois les aggravations rencontrées en début de traitement, devaient par la suite faire abandonner cette thérapeutique.

Actuellement grâce à la possibilité de résoudre les problèmes respiratoires par la respiration artificielle, autorise de nouveaux essais. Ainsi l'A.C.T.H. paraît très intéressante (SOFFER), car elle a le pouvoir de réduire les tissus lymphoïdes réalisant une "*thymectomie médicale*". En outre l'A.C.T.H. entraîne des modifications de la structure histologique et histochimique du muscle.

8°) En conclusion :

La gravité de la myasthénie a été classifiée par OSSEMAN en 1958 [44]. C'est ainsi que cet auteur a mis en évidence 5 stades :

Groupe I : forme localisée ophtalmoplégique peu évolutive, de bon pronostic, peu résistante à la prostigmine,

Groupe II : forme généralisée progressive d'abord oculaire puis bulbaire et enfin spinale.

Ici aussi la maladie est peu évolutive mais avec des alternances de période d'amélioration et d'aggravation.

Groupe III : forme généralisée d'installation rapide avec syndrome respiratoire associé. Cette forme peu sensible à la médication est de mauvais pronostic.

Groupe IV : forme sub-aiguë faisant suite aux formes localisées (type I) ou généralisées (type II). C'est la crise myasthénique de pronostic réservé, peu sensible aux thérapeutiques médicamenteuses.

Groupe V : forme avec atrophie musculaire de pronostic sans valeur.

La myasthénie, maladie tantôt relativement bénigne, tantôt redoutable, déjoue tout pronostic lointain et la diversité de ses aspects cliniques et électriques, de ses modes évolutifs, les associations pathologiques particulières, incitent à se demander si cette maladie ne correspond pas en réalité à des syndromes de significations différentes.

-
- 0 -
-

DEUXIEME PARTIE

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

I - PRESENTATION DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N°1

Madame R... Suzanne - 43 ans - Institutrice

Le professeur NICK de PARIS avait diagnostiqué une myasthénie sur une fatigue musculaire des membres inférieurs en 1949.

La malade venant vivre à TOULOUSE, elle est adressée au Professeur GERAUD en 1964.

Alors que jusqu'en 1962 la myasthénie était bien équilibrée par un traitement à base de prostigmine et de mytelase, dès 1963 il est nécessaire d'ajouter de l'aldactone, car il était alors apparu une diplopie et une dysphonie intermittentes, mais à aucun moment il ne fut constaté de trouble de déglutition.

En 1965 après la naissance d'enfant à terme, mort après césarienne, il apparaît des signes d'hyperthyroïdie : exophtalmie, thermophobie, mains moites. A l'examen on ne retrouve pas de signes neurologiques, mais une asthénie très importante.

Le poids est de 53 Kgs. pour 1,60 m.

Le métabolisme basal pratiqué, alors, montre une augmentation de + 27%. Il est donc institué un traitement par les antithyroïdiens de synthèse (propylthiouracile) mais cette médication doit être interrompue au bout de 4 mois, car on note une aggravation de la myasthénie, malgré les fortes doses de prostigmine (5 cp/jour), de mytelase (4 cp/jour) et d'aldactone (3 cp/jour).

La malade se plaint alors de palpitations et d'un amaigrissement de 3 Kgs. bien que le nodule thyroïdien n'augmente pas de volume.

En 1966, après un essai de reprise du traitement de la maladie de BASEDOW, les signes d'hyperthyroïdie ont diminué.

En Décembre 1967, Madame R... est enceinte de 8 mois, sa grossesse, sans problème, améliore la myasthénie qui est alors équilibrée avec 1 à 2 comprimés de prostigmine, 2 comprimés de mytelase, 2 comprimés d'aldactone. Son goître est traité grâce à 5 gouttes par jour d'iode.

L'enfant né à terme, meurt au 13ème jour de troubles respiratoires. Nous n'avons pu déterminer s'il s'agissait là, d'un bébé atteint de myasthénie néo-natale.

En 1970, malgré une escalade du traitement qui demande jusqu'à 4 comprimés de mytelase et 6 comprimés de prostigmine par jour, la malade note des difficultés d'articulation en fin de journée. Six mois plus tard l'aggravation de la myasthénie est telle que Madame R... doit renoncer à toute activité professionnelle, durant 15 jours.

Le bilan thyroïdien pratiqué, montre un métabolisme basal à + 46% ; un test à l'iode de 1,16%. La scintigraphie de la glande thyroïde met en évidence un nodule. Il est alors institué un traitement à la base 5 milicurie d'iode ¹³¹ et 3 cgr par jour d'extrait thyroïdiens.

La myasthénie se trouve stabilisée (4 cp prostigmine + 2 cp mytelase + 3 cp aldactone) et l'hyperthyroïdie est nettement améliorée.

En janvier 1974, on note une aggravation de la myasthénie, malgré un essai d'équilibration par 15 comprimés de prostigmine et 4 comprimés de mytelase par jour.

Pour ce qui est de la maladie de BASEDOW, 5 milicuries d'iode radioactif, n'améliorent pas l'état de la malade. C'est alors qu'une intervention portant à la fois sur le thymus et la glande thyroïde, lui est proposée.

Sur le plan biologique le métabolisme basal est à + 40%, il n'a pas été noté la présence d'anticorps anti-muscles, ni anti-thyroïdiens.

Intervention le 8 Mai 1974 : Professeur ESCHAPASSE

Docteur DUPIN

Anesthésiste docteur HENRY

La cervicotomie transverse aura un double but : thyroïdectomie sub-totale et résection des vestiges thymiques. L'analyse anatomo-pathologique effectuée par le Professeur BOUISSOU montre :

- des vestiges de thymus normal,
- quelques infiltrations de lymphocytes, (sans image de la malignité) de la thyroïde sans que l'on puisse cependant évoquer le diagnostic de maladie d'HASCHIMOTO.

Les suites opératoires sont bonnes et un traitement (5 cp de prostigmine, 3 cp de mytelase, 3 cp d'aldactone) est institué.

Madame R..., 5 mois après l'intervention note une nette amélioration de sa maladie.

OBSERVATION N°2

Madame C... Anne-Marie - 41 ans - Laborantine

Dès 1962, Madame C... avait noté un ptosis de la paupière droite isolé. Mais c'est en 1966 que le diagnostic de myasthénie est porté : en effet à ce moment là, la malade qui est laborantine, vient consulter le Professeur GERAUD, car elle ne peut plus assurer son travail (aspiration dans les pipettes) et il existe une diplopie.

En 1967, apparaissent des troubles de la déglutition et de la parole, c'est pourquoi les doses de prostigmine sont augmentées.

A la suite de malaises généraux à type de sueurs, d'asthénie et d'une accentuation de la diplopie, la malade est hospitalisée le 25 Octobre 1972. L'examen somatique ne signale aucune anomalie.

L'examen neurologique décèle une diplopie, un ptosis de la paupière droite, une acuité auditive légèrement diminuée.

Du point de vue biologique, la glycémie à 0,80 fait conseiller un régime hyperglucidique qui entraîne une surcharge de poids, mais ne modifie en rien les troubles.

C'est à peine si la diplopie est diminuée par un traitement à base de 15 comprimés de prostigmine, de 5 comprimés de mytelase et de 5 comprimés d'aldactone. On propose donc la thymectomie à Madame C...

Le bilan radio tomographique du médiastin n'a pas mis en évidence de tumeur.

Intervention le 20 Novembre 1972 : Professeur ESCHAPASSE

Docteur FOURNIAL

Anesthésie : Docteur HENRY

Il fut pratiqué une thoracotomie antérieure gauche dans le 3ème espace inter-costal avec désarticulation de la 3ème côte. Le nerf phrénique gauche est sectionné au cours de la dissection au voisinage des vaisseaux. Les vestiges thymiques découverts sont enlevés. L'analyse anatomo-pathologique ne décèle aucune anomalie dans les vestiges thymiques réséqués.

Les suites opératoires sont sans problèmes. Radiologiquement, lorsque la malade quitte le service, il existe encore quelques séquelles pleurales de la base. Sa myasthénie est très bien équilibrée par 8 comprimés de prostigmine et 2 comprimés d'aldactone. Madame C..., note une nette amélioration de sa maladie.

Actuellement, après cette amélioration transitoire, la malade n'a pu reprendre son activité professionnelle et les drogues absorbées demeurant à des doses élevées.

OBSERVATION N°3

Madame P... Renée - 71 ans -

En Août 1968, Madame P... se plaint de syndrome diarrhéique, d'une asthénie, de douleurs lombaires, ainsi que de troubles de l'équilibre.

Le bilan para clinique pratiqué montre une vitesse de sédimentation très augmentée, 50 mm à la 1ère heure, une éosinophilie à 12%, une augmentation des alpha 2 globulines, une hyperazotémie et un diabète. De plus on note chez cette malade une insuffisance cardiaque importante ; c'est pourquoi Madame P... est hospitalisée à la clinique PASTEUR.

L'électromyographie met en évidence un syndrome neurogène au niveau du jambière antérieur et du pédieux et un syndrome myogène au niveau du deltoïde gauche. C'est ainsi que 2 diagnostics sont alors évoqués :

- une collagénose, type périartérite noueuse, mais la biopsie musculaire ne confirme pas cette hypothèse,
- une néoplasie mais le bilan complet reste négatif.

En 1969, la myasthénie est alors flagrante : le test à la prostigmine est positif et le traitement institué à l'aide de 9 comprimés de prostigmine améliore la malade.

Il faut noter que cette myasthénie associe une amyotrophie.

On pratique à ce moment là une radiologie médiastinale qui met en évidence une tumeur probable du médiastin antéro-supérieur. Il est donc proposé un traitement chirurgical à Madame P...

Intervention le 2 Juin 1969 : Professeur ESCHAPASSE

Docteur GAILLARD

Anesthésie : Docteur ROUDIL

La thoracotomie antéro-latérale permet de disséquer la graisse pré-péricardique et d'enlever des reliquats thymiques, on ne retrouve pas de tumeur dans le médiastin, ni dans le poumon, mais la veine cave supérieure est déviée à droite par une volumineuse aorte descendante.

L'analyse anatomo-pathologique conclut à des "vestiges thymiques d'aspect microscopique banal".

Les suites opératoires simples n'ont imposé aucun problème.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une tumeur thymique l'ablation des vestiges du thymus a apporté une grande amélioration de la myasthénie, puisque la malade se porte, actuellement bien, grâce à un traitement par 3 comprimés de prostigmine par jour.

OBSERVATION N°4

Madame L... Jeanne - 27 ans -

Il faut noter chez cette malade des antécédents tels que un mal de Pott en 1946 avec une greffe osseuse en 1948. La myasthénie débute en 1956 par une grande fatigue le soir portant avant tout sur les jambes et les bras.

Quelques temps après vont apparaître une dysphagie et un ptosis des paupières.

C'est en Août 1957, que le diagnostic de myasthénie est porté ; c'est pourquoi Madame L... est mise sous prostigmine (3 cp/jour). Dès le mois de Novembre 1957 la dose devient insuffisante et on passe à 8 comprimés par jour.

La radiographie pulmonaire, pratiquée dans les services du Professeur RIZER, montre une opacité dense irrégulière en avant de la trachée.

La digraphie met en évidence une diminution de l'amplitude du diaphragme, cette amplitude est améliorée par l'épreuve à la prostigmine.

Intervention le 12 Juin 1958 :

Il est pratiqué une sternotomie médiane verticale totale. On enlève un thymus de 18 gr. qui présente un prolongement cervical, à partir du lobe gauche de la glande, qui atteint la face postérieure du corps thyroïde et on expose ce prolongement d'une para-thyroïde inférieure à laquelle il adhère.

Du point de vue anatomo-pathologique, on ne peut porter sur cette pièce de diagnostic de thymome. Le tissu lymphoïde lobulé par de très large cloisons adipeuses et ne présente pas d'hyperplasie. Quant aux formations hassaliennes, elles ont un aspect normal.

Les suites opératoires sont favorables, Madame L... quitte l'Hôpital avec 6 comprimés de prostigmine par jour.

Le 23 Mars 1959 la malade décède d'insuffisance respiratoire aiguë due à sa myasthénie.

OBSERVATION N°5

Monsieur L... Lucien - 51 ans - Boulanger

En 1966, l'apparition d'un syndrome myasthénique permet de découvrir, à la radiographie, une opacité tumorale siégeant dans le médiastin antérieur et se projetant dans la région para-cardiaque gauche. La myasthénie est nettement améliorée par la prostigmine.

Le 26 Août 1970, des douleurs thoraciques gauches font évoquer un infarctus.

L'électrocardiogramme montre une ischémie myocardique, c'est pourquoi le malade est mis sous anticoagulants et vasodilatateurs.

En Décembre 1971, on note une aggravation de la myasthénie avec accentuation de la dysphagie, une fatigabilité bucco-pharyngée et une élocution très difficile.

L'électrogramme pratiqué par le docteur BENAZET met en évidence une fatigabilité importante, avec appauvrissement rapide du tracé au niveau de l'émminence hypothénar et de la paupière droite ; cependant il n'y a pas de réponse myasthénique typique. La stimulation itérative du nerf cubital, puis par téτανisation, ne fait pas décroître le potentiel évoqué ni modifier le temps de latence distale.

En outre, ce tracé montre l'existence de signes neurogènes périphériques associés. Ceci bien sûr est atypique dans la myasthénie.

Monsieur L... est hospitalisé le 2 Février 1972 à la clinique PASTEUR dans le service de Messieurs les Docteurs BOLLINELLI et BESSO.

A l'examen on constate : un ptosis des paupières, une amyotrophie des membres supérieurs, une parésie du voile du palais, une élocution pratiquement impossible le soir. Le traitement institué est de 10 comprimés de mytelase par 24 heures.

La radiographie montre une image tumorale volumineuse, se projetant de face, dans la région para-cardiaque gauche et de profil, dans la région du médiastin antérieur et inférieur.

La tomographie met en évidence la masse tumorale non homogène avec des images nodulaires en son sein, irrégulièrement réparties, dont certaines présentent quelques petites calcifications.

La bronchoscopie montre l'absence de parésie des cordes vocales ; l'arbre bronchique est libre, mais dans la région du défilé cervico-thoracique,

il existe une tuméfaction lisse, molle et élastique. Par ailleurs la recherche de cellules néoplasiques est négative.

Du point de vue biologique, il est noté une gammaglobulinémie à 22%, des anticorps anti-nucléaires, faiblement positifs, des anticorps anti-muscles positifs à 3 croix. L'allergie tuberculinique est négative et l'intra-dermoréaction à la candidine est positive à 1/1.000 (+++)

Intervention le 7 Février 1972 : Professeur ESCHAPASSE

Docteur GAILLARD

Anesthésie : Docteur HENRY

Il fut pratiqué une thoracotomie gauche dans le 4ème espace intercostal. La tumeur est dure et bosselée, située dans le médiastin antérieur envahissant la corticalité de la lingula et du segment ventral du lobe supérieur.

Le péricarde est adhérent dans son ensemble à la tumeur, qui paraît également l'envahir. Mais l'envahissement reste localisé au feuillet fibreux.

La tumeur est séparée du poumon par dissection et résection de la corticalité du segment ventral dans la zone envahie. Le péricarde est réséqué autour de la tumeur. Le nerf phrénique est enlevé.

Du point de vue anatomo-pathologique, le professeur FABRE met en évidence à l'examen macroscopique une tumeur polylobée montrant à la coupe un tissu blanchâtre, nécrosé et calcifié, formant en périphérie des nodosités hémorragiques ou kystiques.

A l'examen microscopique le thymus est le type mixte lympho-épithélial. Il n'y a pas de formation hassalienne et les colorations de P.A.S. ne montrent pas d'inclusion dans les cellules épithéliales.

La capsule présente en plusieurs points des infiltrations thymocytaires dans la graisse péri-tumorale. Enfin en périphérie des formations kystiques à contenu hémorragique, dont la paroi contient des travées thymo-lymphocytaires. Dans les ganglions médiastinaux on n'a pas retrouvé d'éléments tumoraux.

Le malade quitte alors le service sans traitement médical ; les symptômes myasthéniques ont pratiquement disparu ; 15 jours plus tard une cobaltothérapie à dose de 4850 rads est entreprise (125 rads en 38 séances).

En Novembre 1972, Monsieur L..., a été revu en consultation ; la myasthénie est équilibrée grâce à un comprimé de mytelase par semaine en moyenne. La thymectomie a nettement amélioré ce malade.

En Janvier 1973, Monsieur L... est décédé d'une insuffisance respiratoire aiguë, survenue trois semaines après une intervention pour occlusion intestinale.

OBSERVATION N°6

Madame F... Marthe - 42 ans -

Dès Février 1956, Madame F... note une lassitude et une pesanteur des membres et c'est en Mai que le service de neurologie fait la preuve d'une myasthénie.

La radiographie met en évidence un léger élargissement du médiastin supérieur droit ; le traitement chirurgical est donc proposé à la malade.

Intervention le 16 Juin 1956

Il est pratiqué une sternotomie médiane avec incision de la trachée.

Le lobe droit du thymus se prolonge vers le bas par une tumeur dure, latérale et pré-aortique adhérente. On enlève la tumeur et une série de ganglions dans la concavité de la crosse de l'aorte et le long de la chaîne médiastinale supérieure et antérieure gauche. De plus on fait une résection du corps thyroïde .

A l'examen anatomo-pathologique, le docteur MOREAU met en évidence un thymome malin, plus un goître colloïde ancien.

Les suites opératoires nécessitent des doses considérables de prostigmine (jusqu'à 13 ampoules par jour).

Le malade décède le 20 Juin 1956.

OBSERVATION N°7

Monsieur D... Christian - 35 ans - Coiffeur

Ce malade avait subi une radiothérapie pour une tumeur thymique associée à une myasthénie grave. La thymectomie est effectuée le 8 Juin 1967.

L'analyse anatomo-pathologique pratiquée par le Professeur BIMES montre une tumeur lobulée constituée par des nappes cellulaires compactes faites elles-mêmes de deux sortes d'éléments :

- cellules réticulaires à noyaux irréguliers parfois en mitose,
 - cellules de petite taille, arrondies à noyaux chromatiques,
- ayant le caractère des lymphocytes typiques.

On note de plus la présence de quelques follicules lymphatiques disséminés dans le parenchyme tumoral.

En conclusion cette tumeur est de nature bénigne.

Le malade est décédé dans les suites opératoires, 2 jours plus tard.

OBSERVATION N°8

Madame A... Suzanne - 57 ans -

Au cours d'une intervention pour hémorroïdes en 1968, l'anesthésiste constate une émergence anormalement longue de l'anesthésie. Par la suite Madame A..., constate une diminution de la force musculaire avec discrète anarthrie. Le traitement, à base de prostigmine, proposé amène une nette amélioration des symptômes.

En Mars 1969, la myasthénie est évidente devant une impotence fonctionnelle des membres supérieurs et inférieurs (traînement des pieds, impossibilité de se peigner).

En Mai 1971, il s'ajoute aux premiers signes, des troubles respiratoires et des fausses routes alimentaires. La malade entre alors le 10 Juin 1971 dans les services du Professeur GERAUD.

Après deux jours d'hospitalisation Madame A..., dans un état dramatique, doit être transférée en service de réanimation pour subir une assistance respiratoire durant 24 heures.

Revenue en service de neurologie l'examen clinique met en évidence une diplopie, une ptose de la paupière droite, des réflexes ostéotendineux vifs, une voie nasonnée et une paralysie du voile du palais.

Du point de vue biologique on note la présence d'anticorps anti-muscles striés (positifs à 1/40ème) et d'anticorps anti-nucléaires. La recherche des anticorps anti-thyroïdiens, anti-thyréoglobuline, anti-thymus, est demeurée négative. De même la réaction DE WAALER-ROSE est négative ; il n'y a pas de cellule de HARGRAVE. L'immunoélectrophorèse est normale.

Sur le plan radiologique il est constaté une tumeur du médiastin antérieur et supérieur plus développée à droite de 5 cm., de diamètre, c'est pourquoi une intervention lui est proposée.

Intervention le 12 Octobre 1971 : Professeur ESCHAPASSE

Docteur BERTHOUMIEU

Anesthésiste : Docteur HENRY

Il est pratiqué une thoracotomie antérieure, droite dans le troisième espace intercostal avec désarticulation du 4ème cartilage, au ras du sternum.

La plèvre est libre. La tumeur apparaît comme une masse dure sous pleurale, bosselée et aplatie dans le sens antéro-postérieur. Elle est située en avant du phrénique au contact du péricarde auquel elle adhère.

Du point de vue anatomo-pathologique, le Professeur BOUISSOU a mis en évidence un thymome de 49 gr. avec envahissement de la capsule, d'où la crainte d'une origine maligne. On note un aspect fusiforme en de très nombreux points.

Lorsque Madame A..., quitte l'hôpital sa myasthénie, bien améliorée, ne nécessite qu'un traitement à base de trois comprimés de mestinon par 24 heures.

En Décembre 1971, on propose à la malade une cobalthérapie complémentaire (5.000 rads dans le lit de la tumeur).

Actuellement Madame A..., mène une vie normale, avec 2 comprimés de mestinon et 2 comprimés de prostigmine par jour.

OBSERVATION N°9

Enfant C... Gérard - 9 ans -

Le jeune C... fut adressé le 30 Novembre 1962 au docteur GAUTHIER (Clinique de LA SOULANO à LAVELANET) pour une myasthénie gravissime avec importante adiposité. L'enfant avait déjà été traité médicalement (Ephynal et Glycostène) par le Docteur PETEL de TOULOUSE, mais sans résultat.

En Septembre 1963, la thymectomie est proposée car il y a une nouvelle aggravation de tous les symptômes.

Du point de vue biologique on constate une importante hypopotassemie, les 17 cétostéroïdes à 10,8 mgr. par 24 heures, les 17 hydrocorticostéroïdes à 10 mgr. par 24 heures, la créatinémie est très augmentée. La tension artérielle est de 16/8 et le poids de 70 Kgs.

A l'examen clinique on note des vergetures pourpres sur les cuisses et le tronc. Depuis un an et demi le malade éprouve une impossibilité totale de mouvoir les jambes et les mains. Le fonctionnement du cou et des yeux est sensiblement normal. L'intelligence est absolument normale ; l'enfant travaille très bien à l'école.

Il s'agit donc d'une myasthénie grave associée à une maladie de CUSCHING.

Intervention le 20 Septembre 1963 : Docteur GAUTHIER

Anesthésiste : Docteur DHOMPS

Le Docteur GAUTHIER pratique une incision transversale au niveau du 3ème espace intercostal, avec résection transversale du sternum. Une petite brèche au niveau des deux plèvres est nécessaire ; cependant il n'est pas retrouvé de tumeur, ni de vestige reconnaissable du thymus. Les suites opératoires sont marquées par un petit épanchement thoracique gauche qui a progressivement rétrocedé.

Alors que l'état général était resté satisfaisant, le décès dans un collapsus irréversible, survient trois semaines après l'intervention, quelques jours avant la date prévue de la sortie de clinique.

On peut donc dans le cas présent, considérer que la myasthénie avait été améliorée et que le jeune C... a succombé en réalité à sa maladie de CUSCHING.

Au total :

Dans notre étude les résultats obtenus semblent à prime abord, assez décevants, cependant il est bon de considérer le choix des malades. En effet, n'ont été sélectionnés, pour la thymectomie, que des myasthénies graves à pronostic très réservé (tableau 13). Dans cette étude nous avons observé, sur les 9 patients thymectomisés :

- 4 améliorations nettes,
- 1 résultat nul,
- 3 décès dûs à la myasthénie,
- 1 décès dû à l'hypercorticisme associée à une myasthénie,
- 1 décès "accidentel" par occlusion, alors que la maladie ne nécessite plus aucune médication anticholinestérasique. Ce patient a donc été compté dans les "améliorations".

Il est donc important, pour avoir de bons résultats, d'envisager la chirurgie thymique, comme un réel moyen thérapeutique et non pas comme un pis aller, une "dernière chance".

II - TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le thymus se développe aux dépens de la face ventrale de la 3ème fente branchiale, à partir d'une double ébauche endodermique. Les bourgeons thymiques vont s'allonger en glissant en avant des gros vaisseaux du cou et descendant dans le thorax.

Ainsi chez l'enfant le thymus est cervico-thoracique et devient entièrement thoracique chez l'adulte.

C'est un organe médian asymétrique composé de deux lobes adossés l'un à l'autre, entouré d'une capsule fibreuse qui divise la glande en lobules.

Il est en rapport en avant avec les muscles sous-hyoïdiens ; en arrière avec le tronc veineux innominé et les vaisseaux thyroïdiens ; latéralement avec les gaines vasculaires du cou et les plèvres médiastinales.

La loge thymique entourée d'une nappe cellulaire lâche, permet une énucléation facile, cependant il existe deux zones d'adhérence :

- le ligament thyrothymique supérieur et le ligament thymopéricardique (postéro-inférieur).

Donc chirurgicalement le thymus pourra être abordé :

- directement par voie transversale,
- indirectement par ses faces latérales ou par son pôle supérieur.

Les problèmes sont :

- nerveux car le nerf phrénique est menacé,
- veineux, car la moitié supérieure de la glande repose sur la face antérieure du tronc veineux innominé.

1°) L'exploration pré-opératoire :

Elle est indispensable pour le choix averti de la technique opératoire.

a) Les radiographie et la tomographie de face et de profil peuvent être insuffisantes, voire même trompeuses, quand on considère l'extrême variabilité de morphologie du thymus.

b) La médiastinographie gazeuse, réalisée par voie directe sus et rétrosternale ou sous xiphoïdienne. BARIETY et COURY ont les premiers décelé des tumeurs ou des hyperplasies thymiques non radio-visibles normalement [25].

De plus cette technique permet de porter un pronostic en fonction de la perméabilité médiastinale, ainsi dans le cas où cette perméabilité est nulle, le pronostic serait défavorable.

c) L'angiocardioraphie par voie veineuse permet tout d'abord d'éliminer une anomalie cardiaque ou vasculaire qui pourrait en imposer pour un gros thymus. De plus l'angiogramme cerne la tumeur en montrant :

- un éventuel refoulement veineux ou artériel,
- une compression de la veine cave supérieure ou des troncs veineux branchiocephaliques,
- un envahissement du système veineux qui signe alors la nature maligne de l'affection.

d) Les explorations vasculaires sélectives sont de deux types :

- l'artériographie thymique nécessite un cathétérisme bilatéral des sous-clavières ou des mammaires internes,
- la phlebographie thymique est encore à l'étude en FRANCE. La technique demande l'introduction d'une sonde pré-courbée par une veine du bras ou par voie fémorale ainsi le cathéter arrivant dans l'ostium veineux permet de visualiser le système veineux thymique.

Cette technique selon (REMI 1969) [25] préciserait :

- l'appartenance thymique d'une tumeur médiastinale antérieure,
- l'extension locale de cette tumeur,
- la nature tumorale ou simplement l'hypertrophie de la glande,
- les diverses anomalies thymiques.

e) Les explorations scintigraphiques, à l'aide sélénométhionine marquée Se⁷⁵, sont préconisées par TOOLE et WILCOLFSKI [60].

Le Se.⁷⁵ s'accumule dans les différents tissus, en particulier dans le thymus, foie, pancréas, thyroïde, parathyroïde et tissus lymphoïdes.

Cette méthode consiste à injecter 250 microcuries I.V. de Se.⁷⁵ sans préparation particulière du patient, puis la visualisation se fait sur écran radiologique standard. La sélénométhionine peut être remplacée par le citrate de gallium, marque Ga⁶⁷. Mais cette scintigraphie, si elle commence à être d'utilisation courante aux U.S.A., n'est encore que très rarement pratiquée en FRANCE.

f) Les techniques biopsiques sont quelques fois indispensables pour un diagnostic de certitude (diagnostic histologique).

- la biopsie pré-scalénique n'aura d'intérêt que pour le diagnostic

d'affections ganglionnaires, puisque les thymomes ne donnent en général pas de métastases ganglionnaires.

- la médiastinotomie sus-sternale permet une biopsie directe de la tumeur,
- la médiastinoscopie nécessite une anesthésie générale et donc elle n'est pas sans risque, surtout en présence d'une hypertension veineuse,
- la ponction biopsie transpariétale dénuée de danger, demande l'exision d'un fragment volumineux pour que le résultat histologique soit sans discussion,
- la thoracotomie demeure souvent nécessaire car son but est double : exploration macroscopique et analyse histologique d'un fragment thymique (tumeur ou hyperplasie). Cette thoracotomie "*A minima*" sera effectuée de manière à pouvoir être agrandie, permettant ainsi l'exérèse de la tumeur, si celle-ci s'avérait utile.

En conclusion dans le dépistage des anomalies thymiques, la phlebographie sélective tend à prendre le pas sur la médiastinographie gazeuse. Cependant pour avoir un diagnostic plus sûr, il faut bien souvent avoir recours aux techniques biopsiques, telles que la thoracotomie. Il faut noter que dans l'avenir une place importante pourra être donnée à la scintigraphie thymique.

2°) Techniques opératoires :

L'anesthésie, grâce aux progrès récents dans ce domaine, permet une chirurgie thoracique, dans la myasthénie, pratiquement sans danger. On sait que les suites opératoires, dans ce cas, amènent à prendre trois types de précautions :

- une intubation trachéale systématique,
- la proscription des curarisants (quoique certains auteurs comme MONOD, ALMOSNI, RAZE, RIBET), admettent l'utilisation des leptocurares [28]
- la nécessité d'avoir des appareils de réanimation respiratoire, car une assistance respiratoire en post-opératoire est toujours à prévoir.

Les voies d'abord, codifiées par RAZEMON et RUBLER, sont de deux ordres [25].

a) Ainsi on oppose les voies antérieures (sternotomie partielle ou complète et la thoracotomie antérieure ou bilatérale) aux voies latérales (postéro-latérale, antéro-latérale ou latérale).

- la sternotomie antérieure permet une ouverture et une fermeture thoracique plus rapides, de plus les séquelles post-opératoires sont nulles,

mais le sternum doit être bien refermé et les plans musculopériostés refaits. Cette voie chirurgicale présente des inconvénients, tels que des risques infectieux secondaires à la trachéotomie préalable. L'intubation nasale prolongée doit être pratiquée pour éviter les risques de trachéotomie post-opératoire.

- la cervicotomie peut être prolongée vers le bras par une sternotomie totale ou partielle. Cette voie très étroite ne permet que l'exérèse des petites tumeurs. Les suites respiratoires et locales étant sans problème, cette technique doit être envisagée dans le cas de myasthénie, sans tumeur thymique.

La thoracotomie antérieure s'étend du sternum à la ligne axillaire moyenne. Dans ce cas la cicatrice sous-mammaire sera plus esthétique. Mais cette technique ne permet qu'un abord limité lorsqu'il s'agit de volumineux thymomes.

b) Les voies postéro-latérales sont en général réservées aux grosses tumeurs latéralisées, car cette voie permet le contrôle du pédicule pulmonaire et l'exérèse parenchymateuse associée.

En conclusion, le choix de la voie dépend d'abord de la tumeur et des habitudes du chirurgien.

La sternotomie médiane sera la technique la plus utilisée, cependant on discutera la cervicotomie dans les myasthénies avec vestiges thymiques.

3°) Les complications post-opératoires :

Il faut envisager après la thymectomie, une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë, toujours possible. Cette complication majeure était autrefois redoutable, mais actuellement elle est contrôlée facilement, si le malade est à proximité d'un centre de réanimation.

De plus l'ablation de tumeur ou de vestiges thymiques conditionne une baisse de l'immunité transitoire, c'est pourquoi une surveillance d'éventuelle infection (en particulier bronchique) est nécessaire.

4°) Les résultats de la thymectomie :

Elle est encore en FRANCE assez souvent, il faut bien le reconnaître, quelque peu décevante ; mais il est nécessaire de considérer le choix des patients qui sont en général dans un état quasiment désespéré.

Plusieurs facteurs ont un rôle non négligeable dans les résultats de cette chirurgie.

Le mauvais résultat de la thymectomie dans le sexe masculin est longtemps resté un dogme ; mais les études les plus récentes s'inscrivent en faux contre cette affirmation ; en effet en l'absence de toute tumeur les résultats ne diffèrent pas selon le sexe. (Le BRIGAND) [29]. Pour PERLO [41] on note 68% de bons résultats chez l'homme et 78% chez la femme.

La durée d'évolution de la myasthénie en pré-opératoire aurait son importance, théoriquement les meilleurs résultats seraient constatés lorsque la maladie évolue depuis peu de temps, cependant PAPATESTAS [38] obtient des améliorations dans des formes ayant évolué plus de 5 ans avant l'intervention.

D'une façon générale les myasthénies doivent être opérées sans attendre le moindre délai, lorsque l'on est en présence de formes graves, à la merci d'un accident respiratoire aigu pouvant être fatal.

D'après la classification d'OSSERMAN, si l'on considère la gravité de la myasthénie, les résultats sont comparables, lorsque l'on est en présence des différents groupes II_B à IV.

Pour PAPATESTAS [38], la présence et surtout le nombre des centres germinatifs est en relation avec l'apparition retardée de l'amélioration.

A la lumière de ces résultats l'intervention sur le thymus pratiquée encore avec réticence donnerait de bien meilleurs résultats, si elle n'était pas, dans la plupart des cas, réservée aux myasthénies gravissimes, au "*bout du rouleau*".

En conclusion la thymectomie, thérapeutique d'avenir, n'est pas encore admise par tous, malgré les progrès de l'anesthésie réanimation, cela est bien dommage, car les résultats obtenus sont en général encourageants.

Dans notre étude ces résultats ne sont pas des meilleurs, mais il faut noter que notre série est disproportionnée par rapport aux séries déjà étudiées par les équipes de NEW-YORK, LOS ANGELES ou PARIS.

C'est ainsi que nous notons sur 9 opérés :

- 4 nettes améliorations,
- 1 résultat nul,
- et 4 décès.

Nous reprenons l'étude de ces résultats plus en détail dans un chapitre suivant.

En conclusion faut-il suivre les écoles américaines qui tendent à opérer toutes les myasthénies ? certainement pas. Cependant il serait bon d'élargir les indications, surtout en ce qui concerne les formes mineures, avec de petits signes respiratoires ou des troubles de la déglutition.

Par contre, la myasthénie légère bien équilibrée par des drogues anticholinestérasiques, à faibles doses, reste du domaine de la thérapeutique médicale.

-
- 0 -
-

TROISIEME PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

I - STATISTIQUES AMERICAINES

L'association myasthénie et thymus déjà connue depuis 1899 par OPPENHEIM, a continué à intriguer les chercheurs américains.

Les dernières études portant sur 185 patients entre 1941 et 1969 ont été effectuées au Mont Sinaï de NEW YORK par PAPATESTAS, ALPERT, KERMITE et OSSERMAN [43].

1°) Statistiques du Mont Sinaï de NEW YORK - 1968 :

Une première constatation a été tirée de cette étude : tous les décès notés sont dûs à une tumeur maligne ou à la présence de centres germinatifs dans le thymus, ce qui confirmerait l'hypothèse mettant en cause les clones anormaux des lymphocytes immuno-compétents proliférant dans les centres germinatifs. Ainsi la thymectomie provoquerait une rémission, en éliminant ces centres, mais cet effet est diminué du fait de la longue vie des petits lymphocytes T immunologiquement compétents.

Cette étude américaine porte sur 1.002 myasthéniques dont 185 ont été thymectomisés.

Nous trouvons :

- 111 myasthénies, sans thymome des stades II, III et IV,
- 74 myasthénies avec tumeur thymique.

Dans 66 cas la myasthénie apparue primitivement et dans 8 cas elle ne fut constatée qu'après la thymectomie (tableau I et II).

L'indication opératoire avait été portée dans les cas suivants :

- tous les thymomes, quelque soit la gravité de la myasthénie,
- les formes sans tumeur thymique, lorsque le syndrome myasthénique demandait une augmentation progressive des anticholinestérasiques sans que la réponse soit pour autant favorable.

Les techniques opératoires employées furent transcervicales avec trachéotomie post-opératoire systématique, pour éviter ainsi les surdosages de prostigmine, les crises cholinergiques ou les complications pulmonaires.

Les résultats assez optimistes sont les suivants (tableau III).

a) Pour les myasthéniques sans thymome :

- 87% sont vivants, leurs symptômes étaient du groupe II_A ou II_B et on compte 36% d'hommes et 22% de femmes. Tous ces malades voyaient évoluer

leur maladie depuis plus de 5 ans avant l'intervention.

Les rémissions ont été obtenues dès le 1er mois pour sept d'entre eux et entre 1 an et 16 ans pour tous les autres (50% après la 2ème année).

- 13,5% des patients ont décédé.

Ces décès ont été constatés moins de 4 ans après la thymectomie, tous ces malades présentaient un syndrome pré-opératoire de longue évolution (plus de 5 ans).

Tous ces patients avaient dans leur thymus des centres germinatifs.

On voit ici l'importance de la présence des centres germinatifs qui semblent bien conditionner les résultats péjoratifs :

- rémission rapide, on constate la présence de centres germinatifs 0 ou 1^+ ,
- rémission lente : centres germinatifs 3^+ ou 4^+ ,
- amélioration dans 92% des cas, si les centres germinatifs sont absents et seulement 66% des cas en présence de ces mêmes centres.

D'après la courbe 1 on voit bien le rapport direct entre les rémissions et l'absence de centres germinatifs.

b) En présence d'un thymome les résultats seront différents.

On note sur 74 cas que 8 malades ont vu apparaître leur myasthénie après la thymectomie, 5 myasthéniques avaient un thymome inextirpable de nature maligne.

La thymectomie qui est alors le seul traitement envisageable, donne des résultats assez décevants (Tableau IV).

Ainsi on constate un fort pourcentage d'aggravation (84,9%) et de mortalité (45,8%). Il faut constater que la présence de centres germinatifs, soit dans les vestiges thymiques environnants, soit dans le thymome lui-même, se rencontre dans 43% des cas.

En conclusion :

Dans les myasthénies sans thymome, les rémissions spontanées se rencontrent dans 25% des cas, surtout lorsqu'il s'agit de forme oculaire pure, c'est-à-dire du groupe I (selon la classification d'OSSERMAN) ceci pour une durée moyenne de 2,8 ans.

Mais on peut voir l'utilité de la thymectomie, lorsque l'on compare les

résultats obtenus avec les traitements médicamenteux (tableau V) :

- sur 779 malades traités par les anticholinestérasiques, 52% sont améliorés, 27% sont décédés,

- sur 111 myasthénies soumis à la thymectomie, 75,5% sont améliorés, alors que 10% seulement sont morts.

De plus, il faut noter que les rémissions après thymectomie restent en général soutenues, alors que les rémissions spontanées, (grâce aux drogues) laissent prévoir des rechutes.

L'importance du nombre de rémissions croît avec le recul post-opératoire ; c'est ainsi que pour KEYNES [30], ROSS et SIMPSON [43], après 6 ans de recul, il y a 42,8% de rémissions, mais après 16 ans, les rémissions sont constatées à 81,8%.

MILLER et METCALF [43], ont plus particulièrement étudié les effets directs de la thymectomie.

Plusieurs mois après l'ablation du thymus on peut mettre en évidence une diminution de l'immunité, ce qui prouve que le thymus adulte continue ses fonctions pour maintenir un pool de cellules immunocompétentes. Ces cellules thymiques ayant une "longue vie", l'effet de la thymectomie ne pourra se faire ressentir tant qu'il restera un seul lymphocyte T (thymique). Ceci explique un temps de latence avant de pouvoir constater une rémission de la myasthénie.

Les centres germinatifs isolés pour la première fois par SLOAN en 1943 [56], ont été étudiés de façon plus approfondie par CASTLEMAN [13]. Mais c'est BURNET et HOLMES [7] qui ont vu la signification exacte de ces centres germinatifs, qui seraient le lieu de prolifération de clones anormaux de lymphocyte réfractères au contrôle normal du thymus.

Les myasthénies associées à un thymome, soit (10% des cas selon CASTLEMAN et 30% selon FISCHER) [43] seraient de pronostic péjoratif. Ceci vient à l'encontre des mauvais résultats obtenus en FRANCE, où la thymectomie n'est pratiquement admise qu'en présence de thymome.

2°) Statistiques de University of California Medical Center LOS ANGELES - 1973 :

L'équipe de BAITMAN, HERRMAN; MULDER et WEI.I.LI. [6] à LOS ANGELES en 1971 ont mis en évidence l'utilité de la thymectomie chez les myasthéniques.

Cette étude porte sur 17 myasthénies avec thymome, (dont 8 envahissants et 9 bénins) et 50 myasthénies sans tumeur thymique (tableau VI).

Les résultats sont excellents dans 44% des cas pour les formes avec thymome et dans 80% des cas dans les formes sans thymome. Les décès (5 sur 17) sont dûs pour deux malades, à un thymome envahissant n'ayant pu être complètement réséqué, pour les trois autres malades, à des pneumonies aggravées par la myasthénie (tableau VI').

La technique opératoire employée fut la sternotomie avec dans 71% des cas une trachéotomie post-opératoire.

Ces auteurs se sont attachés à examiner avec soin les suites opératoires (tableau VI').

C'est ainsi que sur les 17 malades étudiés, 12 d'entre eux ont subi des accidents post-opératoires qui ont pu retarder une éventuelle amélioration, mais qui n'ont influencé en rien les résultats tardifs.

II - STATISTIQUES FRANCAISES

1°) En 1972, l'étude de 100 thymectomies chez des myasthéniques a été pratiquée au centre chirurgical Marie LANNELONGUE (PARIS) par l'équipe du Docteur LE BRIGAND [34].

Ces auteurs qui d'une part, ont soutenu la thèse de PAPATESTAS [42], selon laquelle les centres germinatifs abriteraient des clones anormaux de lymphocytes, d'autre part, ont démontré le rôle endocrine du thymus qui sécréterait la thymosine, (qui reste encore à isoler). Peut-être que dans la myasthénie y aurait-il une sécrétion anormale en qualité ou en quantité de cette hormone ? Ces données sont jusqu'à présent purement théoriques.

La sélection des myasthéniques à opérer s'est effectuée de la façon suivante :

- toutes les myasthénies avec thymome quelque soit la gravité du syndrome,
- les myasthénies sans thymome ont été sélectionnées suivant la gravité de la maladie.

Les opérés sont du groupe II et III, donc il s'agit là de formes sévères, mal équilibrées par la thérapeutique médicamenteuse, ou bien de myasthénies

légères mais ayant donné lieu à des alertes respiratoires. Les formes oculaires pures n'ont jamais été retenues.

Sur les 100 cas thymectomisés, 39 présentaient un thymome et 61 souffraient de myasthénie isolée.

L'analyse histologique de ces tumeurs a montré qu'il s'agissait là de thymome lympho-épithéliaux (encore nommé réticulo-thymocytaire), se répartissant de la façon suivante :

- 17 macroscopiquement et histologiquement bénins soit 43%,
- 4 histologiquement malins, soit 10%,
- 18 macroscopiquement malins, mais histologiquement bénins (thymomes envahissants), soit 41%. Ces derniers ont une malignité purement locale, ils sont irréguliers, mal encapsulés, envahissant la plèvre ou le péricarde, donc ils nécessiteront une radiothérapie post-opératoire systématique.

Les auteurs, lorsqu'ils n'ont pas retrouvé de thymome, ont toujours été en présence de thymus très volumineux, parfois hyperplasique. Sur le plan histologique ces thymus dits "*vertigiaux*" sont formés de thymocytes, de cellules réticulaires et de corpuscules de HASSAL.

Ils présentent avec une fréquence variable des follicules germinatifs à centre clair comparables à ceux des ganglions lymphatiques.

Dans cette série ces follicules (anormaux pour le thymus) ont été retrouvés dans 40% des cas.

Les thymectomisés sont pour 64% des femmes. L'âge moyen de ces patients est de 27 ans pour les formes sans thymome et de 41 ans pour les formes tumorales (tableau VII).

La préparation à l'opération fut minutieuse, il a été évité une modification intempestive des drogues, afin de ne pas déséquilibrer la myasthénie ; de plus ces auteurs ont attaché une grande importance à la préparation psychologique de ces malades fragiles et vulnérables.

Les suites opératoires furent sans problème dans la majorité des cas, grâce à une assistance respiratoire systématique par intubation nasale, durant en moyenne sept jours. Elle permet de contrôler une éventuelle insuffisance respiratoire et couvre les risques de sevrage anticholinergiques pendant 48 heures, car passé ce délai, le traitement (le plus souvent mestinon) est repris à faibles doses, ses complications post-opératoires ont été notées :

- un décès chez un myasthénique sévèrement atteint par troubles respiratoires,
- l'autre décès fut constaté chez un jeune homme de thymome malin ; pour ce dernier la thymectomie avait dû être associée à une pneumectomie partielle.

Les autres complications minimales, c'est-à-dire, à type d'encombrement respiratoire, furent bien contrôlées par une réintubation, ou une bronchoaspiration.

Les résultats sont dans l'ensemble très satisfaisants (tableau VIII). On constate en effet 50% d'amélioration et 17% de décès.

La mortalité tardive (15% des cas) fut notée dans un délai de 3 mois à 7 ans, après l'intervention :

- 4 décès dans des formes non tumorales,
- 9 décès dans des thymomes associés à la myasthénie.

Il faut cependant constater que 4 de ces décès ne sont pas directement dus à l'association morbide myasthénie anomalie thymique, en effet on note :

- 1 cas d'aplasie médullaire à triéthylénonémélanine (traitement chimique préconisé plusieurs années avant l'intervention),
- 1 cas de récurrence tumorale avec pneumoectomie,
- 1 cas d'agammaglobulinémie, qui se surajoutait à la myasthénie et à un thymome,
- 1 cas d'insuffisance respiratoire aiguë, due à la greffe d'une tuberculose sur un poumon déjà radiothérapie.

Les échecs intéressent toujours des myasthénies très sévères qui demeurent inchangées et parfois même légèrement aggravées.

Quant aux améliorations elles sont survenues rarement après l'intervention, mais plus tôt peu à peu au-delà de la 1ère année.

Dans ces statistiques, comme dans les études américaines, la présence de tumeur est péjorative (tableau IX). En effet, alors que l'on trouve 79% de bons résultats en l'absence de thymome, dès qu'une tumeur thymique est isolée, ces résultats ne sont plus que de 50%.

Le sexe dans cette étude paraît influencer les résultats ; c'est ainsi que l'on rencontre 77% de bons résultats chez la femme contre 47% pour le sexe masculin (tableau X). Mais il ne faut pas oublier que la myasthénie chez l'homme, s'accompagne très souvent de thymome ; en effet, lorsqu'il s'agit de

vestiges thymiques, les résultats sont superposables dans les deux sexes.

Donc le cas de thymectomie chez une femme de moins de 30 ans, avec des vestiges thymiques et une maladie évoluant depuis moins de 5 ans, n'est pas seul à donner de bons résultats.

2°) En 1969 GOULON, NOUAILHAT et MARCEL à l'hôpital R. Poincaré de GARCHES avaient confirmé ces résultats favorables ; leur étude portant sur 31 myasthéniques dont 14 furent thymectomisés [28].

Dans ces statistiques également il a été différencié 2 classes :

- 8 cas de myasthénie avec tumeur ou hyperplasie thymique,
- 6 cas de myasthénie sans thymome, (présence de vestiges thymiques).

Ces auteurs ont orienté leur recherche vers la détection systématique d'anticorps non seulement agissant contre les muscles, mais aussi contre d'autres tissus (tableau XI).

Les anticorps les plus significatifs sont :

- les anticorps anti-muscles (60%),
- anti-thyroïdiens (75%),
- et anti-thymus (20%).

Mais il ne faut pas oublier que ces taux sont variables pendant l'évolution de la maladie, c'est pourquoi les pourcentages retrouvés dans la littérature ne sont pas toujours concordants.

Les résultats avancés par cette équipe sont dans l'ensemble favorables à la thymectomie (tableau XII).

En effet, on ne constate pas de décès post-opératoire, bien que dans deux cas il y ait eu aggravation transitoire.

On note 6 échecs (sur 14 cas), c'est-à-dire 3 rechutes après l'amélioration transitoire et 2 aggravations nettes.

Les 8 autres malades ont été bien améliorés par la thymectomie.

III - SUR NEUF CAS DE NOTRE SERIE (TABLEAU XIII)

Le choix des myasthéniques à thymectomiser fut de deux sortes :

- soit une association myasthénie et thymome (4 cas),
- soit une myasthénie grave isolée (5 cas) résistante à toute médication

De plus il ne faut pas oublier que dans deux cas nous avons eu une association morbide, myasthénie, maladie de CUSHING d'une part et myasthénie, hyperthyroïdie d'autre part.

Rappelons que tous les malades choisis étaient considérés comme des "cas désespérés". Ceci a son importance car nous avons ainsi l'explication des résultats assez décevants par rapport aux statistiques américaines en particulier.

a) Chez ces 9 malades la myasthénie a pris des visages différents en début d'évolution, c'est ainsi que :

- dans 5 cas le symptôme qui donna l'éveil fut une faiblesse, une rapide fatigabilité des membres. Pour un de ces malades cette fatigabilité alla même jusqu'à une pseudo paralysie, mais il serait bon de noter que la myasthénie était alors associée à une hypokaliémie,

- dans 2 cas c'est un ptosis des paupières et un trouble de la déglutition qui poserait le diagnostic de myasthénie,

- dans 2 cas la maladie était généralisée avec déjà quelques troubles respiratoires.

Nous pouvons donc conclure que si le signe d'appel de la maladie est théoriquement constitué par des troubles oculaires, dans notre étude, plus de la moitié de nos malades ont consulté au début, pour des troubles au niveau des membres. Mais en général la participation oculaire et vélopharyngée n'a pas fait défaut à un moment donné de l'évolution de la maladie.

b) Avant l'intervention la maladie évoluait selon le cas depuis 1 à 6 ans, mais une de nos malades se soignait médicamenteusement depuis 25 ans et au contraire une intervention fut décidée 5 mois après la découverte de la myasthénie.

Pouvons nous selon la durée d'évolution de la maladie déduire un pronostic ? D'après notre étude, il ne semble pas que les bons résultats soient directement en rapport avec la durée d'évolution pré-opératoire des symptômes, pas plus qu'avec le type de symptômes de début (tableau XIV).

c) Dans le choix des malades retenus pour thymectomie on doit noter dans deux cas une triple association :

- myasthénie, vestiges thymiques et maladie de BASEDOW. Nous pouvons parler ici d'une véritable association ; en effet quelques auteurs ont avancé l'hypothèse d'une asthénie musculaire de l'hyperthyroïdie prenant volontiers une allure myasthéniforme (souvent sensible à la myasthénie) et non

une association des 2 maladies.

Dans notre cas l'hyperthyroïdie s'est déclarée, alors que la myasthénie évolue depuis 16 ans. C'est en réalité le déséquilibre créé par le traitement aux antithyroïdiens de synthèse qui a fait proposer la thymectomie.

- myasthénie et maladie de CUSHING. On doit ici aussi discuter l'asthénie de l'hypercorticisme, car elle peut toujours prendre une allure myasthéniforme.

Dans le cas étudié la preuve de la myasthénie aurait été certaine. Nous constatons cependant qu'à l'intervention il n'a pas été retrouvé de vestiges thyroïdiques nets.

d) Les recherches biologiques effectuées sur notre groupe de malades ont été beaucoup trop superficielles pour que l'on puisse en déduire quoi que ce soit.

Ainsi il fut recherché chez une de nos malades les différents anticorps ; c'est alors que les anticorps anti-muscles et anti-nucléaires furent positifs. Malheureusement nous n'avons pas retrouvé trace de ces analyses chez les autres malades.

La vitesse de sédimentation faite systématiquement n'a été retenue que dans 2 cas :

- dans un cas elle était aux environs de 50 mm. à la première heure,
- dans un autre cas, nous notons de plus une augmentation des gammaglobulines à 22%.

e) Les résultats ont quelque peu déçu nos espérances, mais rappelons encore une fois que le choix des malades à thymectomiser est très restreint.

Nous pouvons classer les résultats en 3 rubriques (tableau XIII)

1 - Bons résultats : nous notons 5 cas de myasthénie améliorée, cependant il est bon de discuter ces résultats plus théoriques que pratiques.

Nous dénombrons dans ces améliorations un malade mort en réalité un an plus tard, mais son décès fut accidentel par rapport à la maladie ; en effet, il succombe à une occlusion. De même un autre de nos malades décède 3 semaines après l'intervention, mais ce jeune garçon fut victime d'un collapsus irréversible (sans doute dû à sa maladie de CUSHING), alors que le syndrome myasthénique avait pratiquement disparu.

2 - Echec : le traitement et son efficacité fut inchangé après intervention. La malade ne peut toujours pas mener une vie professionnelle normale et elle doit toujours subir l'agression de doses élevées d'anticholinestérasiques.

3 - Décès dûs à la myasthénie : 2 fois nous avons déploré le décès en post-opératoire. Malgré les progrès de l'anesthésie réanimation, la mort est survenue dans une crise myasthénique. Pour une autre de nos malades, le décès fut constaté un an plus tard ; il n'y avait pas eu de véritable amélioration.

Comparons maintenant les résultats et la présence de thymome (tableau XV).

- dans les cas de thymomes bénins (2 observations) nous avons eu 2 améliorations,

- pour une tumeur de malignité douteuse le résultat de la thymectomie fut excellent.

- nous avons constaté un décès post-opératoire dans le cas de thymome cancéreux (preuve anatomo-pathologique),

- lorsqu'il a été retrouvé des vestiges thymiques à l'intervention, nous avons pu observer 3 bons résultats à brève échéance (en effet l'un des patients est mort en quelques semaines d'hypercorticisme) ; un échec et un décès un an après l'intervention.

f) Actuellement les malades toujours vivants ont été revus, c'est ainsi que nous pouvons noter l'amélioration éventuelle de leur maladie (degré d'invalidité) et les doses nécessaires à équilibrer la myasthénie.

Nous avons en moyenne un recul de 7 ans (6 mois à 18 mois) pour juger.

A ce jour 4 de nos patients sont vivants :

- 3 d'entre eux ont vu leurs symptômes nettement améliorés et les doses d'anticholinestérasiques diminuées,

- une de nos malades se retrouve dans le même état (vie professionnelle impossible) qu'avant l'intervention. Les drogues administrées sont aussi importantes qu'avant la thymectomie.

Nous concluons à un échec de cette thérapeutique chirurgicale, bien que nous ne puissions prévoir ce qu'il serait advenu, si celle-ci n'avait été pratiquée.

Nous pensons donc que la thymectomie donne de bons résultats à condition de ne pas la réserver à des cas désespérés.

La chirurgie thoracique est actuellement une thérapeutique bien au point, il serait bon d'en faire bénéficier plus largement les myasthéniques.

-
- 0 -
-

TABLEAU I

NOMBRE DE THYMECTOMIES DANS DES GROUPES DE TRANCHES DE 10 ANS D'AGE

AGES	SANS THYMOME (111)		AVEC THYMOME (74)	
	HOMME	FEMME	HOMME	FEMME
0 - 10	1	3	0	0
11 - 20	7	29	0	1
21 - 30	12	29	4	2
31 - 40	3	20	6	7
41 - 50	1	4	10	18
51 - 60	1	1	6	8
61 - 70	0	0	5	6
71 - 80	0	0	1	0
TOTAL	25	86	32	42

TABLEAU II

SYNDROMES PRE-OPERATOIRES CONSTATES

CLASSIFICATION	SANS THYMOME	AVEC THYMOME
Asymptomatique	0	6
I : oculaire	0	3
II _A : généralisée	3	10
II _B : sévère	41	38
III : fulminante	46	13
IV : très sévère	21	4
TOTAL	111	74

TABLEAU III

RESULTATS DE LA THYMECTOMIE CHEZ 111 MYASTHENIES SANS THYMOME (NEW YORK)

RESULTATS	HOMME		FEMME	
	NOMBRE	%	NOMBRE	%
Rémission : groupe A	9	36	19	22
Amélioration : groupe B	10	40	46	53,4
Inchange : groupe C	4	16	6	6,9
Aggravation : groupe D	0	—	2	2,3
Mort post-opératoire : groupe a	1	4	3	3,4
Mort tardive : groupe b	1	4	10	16,6
TOTAL	25		86	

LEGENDE :

GROUPE A : Absence de syndrome myasthénique sans traitement médicamenteux.

GROUPE B : Myasthénie bien équilibrée par un traitement a minima.

GROUPE C : Pas de changement après la thymectomie.

GROUPE D : Aggravation des symptômes.

GROUPE a : Décès dans le premier mois après l'intervention.

GROUPE b : Décès après 30 jours suivant le traitement chirurgical.

COURBE I

POURCENTAGE DE REMISSIONS EN FONCTION DE LA PRESENCE
DES CENTRES GERMINATIFS

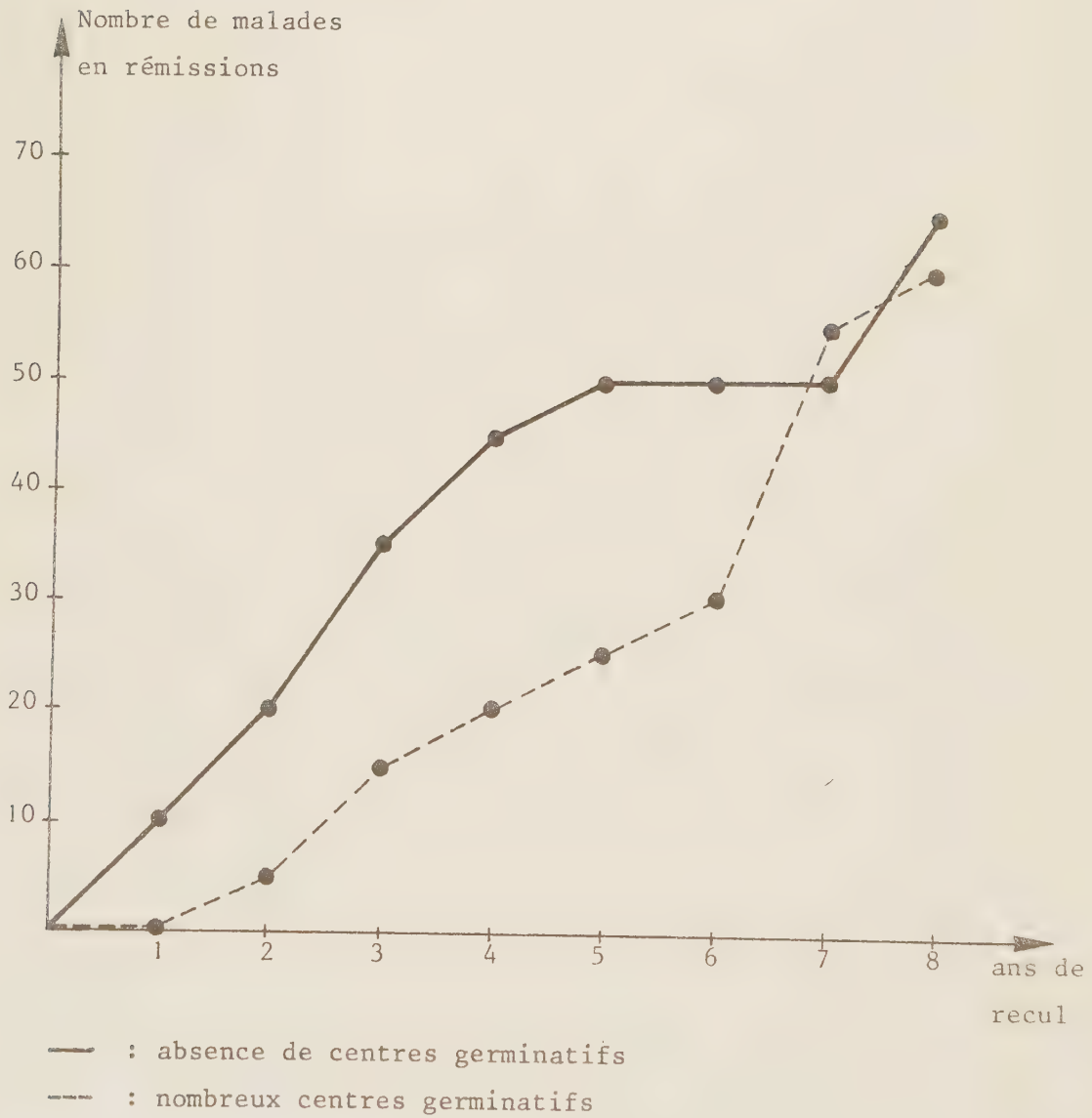


TABLEAU IV

RESULTATS DE LA THYMECTOMIE DANS LES ASSOCIATIONS MYASTHENIE ET THYMOME

Améliorations	18,6%
Inchanges	18 %
Aggravations	84,9%
Décès post-opératoires	9,8%
Décès tardifs	36 %

TABLEAU V

RESULTATS DES TRAITEMENTS MEDICAMENTAUX COMPARATIVEMENT A LA THYMECTOMIE

	THYMECTOMIE	ANTICHOLINESTERASIQUES
Améliorations	75,5%	52%
Décès	10 %	27%
TOTAL	111 cas	779 cas

TABLEAU VI

RESULTATS DE THYMECTOMIE A LOS ANGELES (PORTANT SUR 67 CAS)

	AVEC THYMOME (17 cas)	SANS THYMOME (50 cas)
Excellent	1 } 44%	12 } 80%
Bon	6 }	28 }
Moyen	7	8
Médiocre	3	2
Mort post-opératoire	0	0
Mort tardive	5	3

TABLEAU VI'

SUITES OPERATOIRES APRES THYMECTOMIE POUR THYMOME ASSOCIE A 1 MYASTHENIE

- Pneumonie.....	2
- Atelectasie.....	2
- Infection généralisée.....	2
- Perforation de diverticule du sigmoïde.....	1
- Nécrose tubulaire rénale.....	1
- Arythmie.....	1
- Syndrome péricardique.....	1
- Hépatite sérique.....	1
- Infection urinaire.....	1
TOTAL.....	12

TABLEAU VI''

CAUSES DE MORTALITE DANS 5 CAS

SEXE	THYMOME	CAUSE
F	Bénin	Pneumonie 2 ans après intervention
M	Bénin	Pneumonie 4 ans après intervention
M	Bénin	Grabataire 3 mois après intervention
F	Malin	Mort 1 an après car résection fut incomplète
F	Malin	Réponse initiale excellente mais recrudescence de la tumeur avec fibrose pulmonaire d'où décès 4 mois 1/2 après l'intervention

TABLEAU VII

POURCENTAGE DE THYMOME OU DE VESTIGES THYMIQUES SELON LE SEXE

	HOMME	FEMME
Thymomes	50%	50%
Vestiges	30%	70%

TABLEAU VIII

RESULTATS APRES PLUS D'UN AN DE REcul POST-OPERATOIRE

	NOMBRE DE CAS	%
Mort post-opératoire	2	2%
Mort tardive	13	15%
Echecs	12	13%
Rémissions	8	10%
Améliorations	49	59%

TABLEAU IX

RESULTATS DONNES EN FONCTION DE LA PRESENCE D'UN THYMOME

	AVEC THYMOME	SANS THYMOME
Décès	31%	8%
Echecs	19%	13%
Bons	50%	79%

TABLEAU X

RESULTATS EN FONCTION DU SEXE

	DECES	ECHECS	BONS
Homme	31%	22%	47%
Femme	12%	11%	77%

TABLEAU XI

RECHERCHE DES ANTICORPS CHEZ DES MYASTHENIQUES THYMECTOMISES

	ETUDIES	POSITIFS	EN %	LITTERATURE
Anti-muscle	15	8	60%	68% NAMBA
Anti-thymus	12	3	20%	
Anti-muscle + Anti-thymus	11	2	20%	95% STRAUSS
Anti-thyroïdiens	9	7	75%	35% DAMESHEK
Anti-nucléaires	21	3	14%	15% DAMESHEK

TABLEAU XII

RESULTATS APRES THYMECTOMIES SUR 14 CAS

GRAVITE PRE-OPERATOIRE	THYMUS	RESULTATS
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Vestigial	Amélioration
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Vestigial	Amélioration transitoire
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Thymome malin	Aggravation puis amélioration tardive
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Vestigial	Amélioration puis décès 4 ans plus tard
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Hyperplasie	Amélioration puis décès accidentel 1 an après
• Modérée	Thymome bénin	Aggravation puis nette amélioration
• Oculaire pure	Thymome bénin	Aggravation
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Vestigial	Amélioration passagère
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Thymome malin	Décès
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Vestigial	Amélioration
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Vestigial	Amélioration
• Modérée	Hyperplasie	Aggravation
• Généralisée + Insuffisance respiratoire	Thymome bénin	Amélioration tardive puis rechutes
• Modérée	Thymome bénin	Amélioration

TABLEAU XIII

RESULTATS DE NOTRE SERIE (9 CAS)

SEXE	AGE	DEBUT DE MALADIE	BIOLOGIE	DATE OPERATION	ANATOMO-PATHOLOGIQUE	RESULTATS
F	43	1969 : membres	MB = + 40%	Mai 1974	Vestiges+thyröïdectomie	Amélioration (peu de recul)
F	40	1966 : diplopie + troubles déglutition	Glycémie 0,80	Novembre 1972	Vestiges	Echec
F	71	1968 : membres + amyotrophie	VS = 50	Février 1969	Vestiges	Amélioration
F	27	1956 : ptosis + dysphagie	?	Juin 1958	Vestiges	Décès en 1959 de myasthénie
H	51	1966 : ptosis + dysphagie	Lymphocyte 40% - γ G 22%	Février 1972	Thymome réticulo thymocytaire encapsulé	Rémission ; mais mort l'an plus tard par occlusion
F	42	1956 : membres	-	Juin 1956	Thymome réticulo thymocytaire malin + goître colloïdal	Décès en post-opératoire
H	35	? : myasthénie grave irradiée	VS = 40	Juin 1967	Thymome réticulo thymocytaire bénin	Décès en post-opératoire
F	56	1968 membres	Anti-muscle + Anti-ny. +	Octobre 1971	Thymome à capsule envahie	Amélioration
H	9	1962 : membres	Hypokaliémie 17 ceto = 10,8 Créatinémie $\uparrow$ 17 OH = 10	Septembre 1963	Vestiges mal identifiés	Amélioration transitoire puis mort dans 3 semaines de maladie de CUSHING associée

TABLEAU XIV

RESULTATS PAR RAPPORT A LA DUREE D'EVOLUTION ET AUX SYMPTOMES DE DEBUT
DE LA MYASTHENIE

OBSERVATIONS	DUREE D'EVOLUTION	SYMPTOMES DE DEBUT	RESULTAT
N° 1	25 ans	Faiblesse membres	Bon
N° 2	6 ans	Ptosis + trouble déglutition	Inchangé
N° 3	1 an	Faiblesse membres	Bon
N° 4	2 ans	Ptosis + déglutition	Décès
N° 5	6 ans	Généralisée	Bon puis décès
N° 6	5 mois	Faiblesse membres	Décès
N° 7	?	Généralisée	Décès
N° 8	3 ans	Faiblesse membres	Bon
N° 9	4 ans	Faiblesse membres	Bon puis décès

TABLEAU XV

RESULTATS ET PRESENCE DE TUMEURS THYMIQUES

	CAS	RESULTATS
Thymome bénin	2	2B
Thymome de malignité douteuse	1	B
Thymome malin	1	D
Vestiges thymiques	5	3B - 1N - 1D

B = Bon résultat

D = Décès

N = Ehec

C O N C L U S I O N

L'indication de cette chirurgie est encore très discutée par la plupart des neurologues devant une myasthénie. BLALOCK, en 1936, fut le premier à mettre au point la technique de la thymectomie chez une jeune fille de 19 ans myasthénique [4]. D'une manière générale, la thymectomie sera envisagée en présence de tous thymomes, quelle que soit leur gravité et devant une myasthénie grave, même si les investigations paracliniques n'ont pas décelé de tumeur.

Ainsi, d'après la classification d'OSSERMAN, les myasthénies du groupe III et IV forme bulbaire ou menace respiratoire, relèveront de la chirurgie.

Lorsque la maladie demande une augmentation progressive des doses d'anticholinergiques pour s'équilibrer, il faudra discuter la thérapeutique chirurgicale afin d'éviter les accidents catastrophiques.

En présence de thymome chez un myasthénique, la chirurgie est le traitement de choix. Selon les auteurs 9 % à 43 % des myasthéniques sont porteurs de tumeur thymique. Le plus souvent nous sommes en présence de thymome mixte réticulo-thymocytaire ou lympho épithélial et, plus rarement, de thymomes fuso-cellulaires. On doit noter dans les associations myasthénie-tumeur thymique un fort pourcentage de formes malignes ou invasives, d'où le mauvais pronostic lointain de ces associations.

Mais, le plus souvent, on rencontre des myasthénies sans thymome. Le thymus est alors augmenté de volume, hypertrophié avec un certain degré d'hyperplasie. La glande comprend alors de nombreux centres germinatifs comparables à ceux des ganglions lymphatiques. Ces follicules à centre clair n'existent pas à l'état normal dans le thymus. C'est ainsi que pour CASTELEMAN [11] 70 % des thymus de myasthéniques montrent des centres germinatifs ; pour PAPATESTAS [38], la proportion notée est de 78 % et pour LE BRIGAND [28] elle s'élève à 85 %.

En conclusion, la thymectomie est une indication formelle devant une myasthénie associée à une tumeur thymique de quelque nature qu'elle soit.

Par contre, cette chirurgie sera discutée en l'absence de thymome.

D'une manière générale pourront être opérées les myasthénies de stade III ou IV, les myasthénies légères, mais avec un syndrome d'alerte bulbaire, les myasthénies mal équilibrées par les traitements médicamenteux.

Par contre, la thymectomie préventive et systématique dans la myasthénie légère, si elle est reconnue en AMERIQUE, est très discutée en FRANCE.

Dans les formes oculaires pures (bien que résistantes aux anticholinestérasiques) la thymectomie est récusée par la majorité des auteurs, sans doute à tort.

Nous avons donc, à partir de 9 cas, essayé de dégager les bienfaits de la thymectomie dans la myasthénie.

En réalité, sur le plan strict de la maladie, nous avons le plus souvent constaté une nette amélioration, si l'on considère les cas choisis ; en effet, la plupart de ces malades se sont vus proposer la thymectomie comme une thérapeutique de dernière chance.

Actuellement, si l'ablation d'une tumeur thymique est admise par tous, la résection de vestiges de cette glande est très discutée.

A la lumière des différents résultats trouvés dans la littérature, il est indiscutable que pour être une véritable thérapeutique curative, la thymectomie doit être pratiquée chez des sujets capables d'une réponse organique suffisante.

Cependant n'oublions pas qu'il sera abusif de croire que toute myasthénie doit être opérée. Ainsi, quand la maladie est bien équilibrée par des doses raisonnables d'anticholinestérasiques, il serait ridicule d'imposer alors à ces patients une intervention malgré tout traumatisante (bien que l'anesthésie réanimation soit quasiment parfaite).

Nous pensons qu'il faut envisager un élargissement des indications, surtout en ce qui concerne les formes mineures, mais présentant des signes d'alarme, tels que des petits troubles respiratoires ou des troubles mineurs de la déglutition ; dans ces formes il est bon de ne pas attendre la survenue d'accidents gravissimes pour opérer.

Les indications de la thymectomie doivent être larges dans toute myasthénie du sujet jeune, récente, extensive, ne s'accompagnant pas de tumeur thymique.

Quant à l'intervention sur les thymomes, elle a de faibles chances d'améliorer l'évolution de la myasthénie associée.

Vu le Président de Thèse

J. GERAUD

Vu et Permis d'Imprimer

Toulouse, le 30 Octobre 1974

Le Président de l'Université Paul-Sabatier

L. LARENG

B I B L I O G R A P H I E

- [1] - AMIEL (S.L.) et BREZIN (G.).- La physiologie du thymus. *Press. Med.*, 1965, 73,6, 281-286.
- [2] - ARNOULD (G.).- Traitement de la myasthénie. *Jour. de théráp. Med. de Fac. de Nancy*, 1967.
- [3] - BARIETY (M.), COURY (Ch.) et POULET (J.).- Thymus et myasthénie. *Sem. Hop. Paris*, 1959, 35, 3511-3419.
- [4] - BLALOCK (A.), MASON (M.F.) et MORGAN (H.S.).- Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. *Ann. of. Surg.*, 1939, 110,554.
- [5] - BLALOCK (A.), HARVEY (A.), MacGHEE, FORD (F.R.) et LILLENTHAL (J.L.).- The treatment of myasthenia gravis by remoral of the thymus gland. *J.A.M.A.*, 1941, 114, 1529.
- [6] - BRAITMAN (M.), HERMAN (C.) et MULDER (D.A.).- Surgery for thymic tumors. *Arch. Surg.*, 1971, 103,14.
- [7] - BURNET (F.M.) et HOLMES (M.C.).- Thymic changes in the mouse strain N.Z.B. in relation to autoimmune state. *J. Path. Bact.*, 1964, 88, 229.
- [8] - CAMBIER (J.).- La myasthénie. *Cahiers. baillières. Edit. J.B. BAILLIERES*, 1968.
- [9] - CAMBIER (J.) et DEHEN (H.).- Les blocs de transmission neuro-musculaires. *Cahiers int. de Med.*, 20 mai 1972, 44, 32-39.
- [10] - CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.) et MASSON (M.).- Myasthénie et tumeurs thymiques. *37ème Congrès français de Méd.*, 1969.
- [11] - CASTAIGNE (P.), LHERMITTE (F.), ESCOUROLLE (R.), MARTIN (Mme), BINET (J.L.) Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique. *Rev. neurol.*, 1961, 105, 373.
- [12] - CASTLEMAN (B.).- The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann. of. acad. scienc. of. New York*, 1966, 135, 496.
- [13] - CASTLEMAN (B.) et NORRIS (E.H.).- Pathology of thymus in myasthenia gravis. *Ned. Bald.*, 1949, 28, 27.

- [14] - CHEY MOT (J.), BOISSIER (J.R.) et LECHAT (P.).- Problèmes physiologiques posés par la myasthénie grave. *Act.pharmaco.20^e série*. Masson et Cie.
- [15] - COWAN (R.J.).- Scelenomethionine Se^{75} Thymus scans in myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 1971, 215, 978,979.
- [16] - DOR (J.).- Thymus and myasthenia generalitis. *Ann. Chir.*, Mai 1971, 25, 515-516.
- [17] - EDWARDS (F.R.) et WILSON (A.).- Thymectomy for myasthenia gravis. *Thorax*, 1972, 27, 513-515.
- [18] - EYQUEM (A.).- Immunopathology of myasthenia. *Ann. Ins. Pasteur*. Jul. 1972, 123, 115-116.
- [19] - FABIANI (J.M.).- Myasthénie. *Concours Med.*, 17 nov. 1973, 47-58.
- [20] - FASQUELLE (R.).- Evolution des idées sur le thymus, sur l'immunologie et sur la notion de personnalité. *G.M. de France*, 25 nov. 1969, 76, 6.
- [21] - FELTKAMP (T.E.W.).- Auto-immunité dans la myasthénie et dans les thymomes. *Ann. Inst. Pasteur*, 118, 4, 468-472.
- [22] - FRENKEL (M.).- The effect of insulin and potassium in myasthenia gravis. *Arch. of neurol.*, 1964, 11, 613-617.
- [23] - FRENKEL (M.).- Treatment of myasthenia gravis by ovulatory suppression. *Arch. of neurol.*, 1963, 9, 447-457.
- [24] - GAELEN (L.H.) et LEVITAN (S.).- Myasthenia gravis and thyroid function *Arc. neurol.*, 1968, 18, 107.
- [25] - GAILLARD (J.).- Chirurgie du thymus : généralités. *Ann. chir. thorac. Card.*, Fév. 1974, 13.
- [26] - GALY (P.) et LOIRE (R.).- Les tumeurs du thymus. *Sem. des hôp.*, 1968, 44, 18, 1193-1202.
- [27] - GARDE (A.) et al.- Treatment of myasthenia gravis by thymectomy. *Lyon. Med.*, 30 nov. 1969, 222, 938-994.
- [28] - GOULON (M.), NOUDILHAT (F.) et MARCEL (G.A.).- Myasthénie et syndromes myasthéniques. *Feuillelet du praticien*, 1969, 34, 1, 77-130.
- [29] - HARVEY (A.M.) et MASLAND (R.L.).- The electromyogram in myasthenia gravis. *Bull. John. Hoptins. Hosp.*, 1941, 69.

- [30] - KEYNES (G.).- The surgery of the thymus gland. second (and thurd) thoughts. *Lancet*, 1954, 1, 1197.
- [31] - KIRSCHNER (P.A.), OSSERMAN (K.E.) et KARK (A.E.).- Studies in myasthenia gravis - Transcervical total thymectomy. *J.A.M.A.*, 1969, 209, 906.
- [32] - LE BRIGAND (H.).- La chirurgie du thymus au cours des myasthénies. *Ann. Chir. thorac. cardi.*, 1967, 6, 1, 917-919.
- [33] - LE BRIGAND (H.).- Thymus, myasthénie et chirurgie. *Cahiers du coll. de Med. Hôp. Paris*, 1966, 7, 3.
- [34] - LE BRIGAND (H.), LEVASSEUR (P.) MERLIER (M.), GAUD (G.) et NOVIANT (Y.).- Cent thymectomies chez des myasthéniques. Résultats lointains. *Rev. neurol.*, Paris 1972, 126, 267-274.
- [35] - LEVASSEUR (P.).- Chirurgie du thymus et associations morbides. *Ann. chir. thorac. cardi.*, Fév. 1974, 13.
- [36] - LEVASSEUR (P.), NOVIANT (Y.), ROTAS-MIRANDA (A.), MERLIER (M.) et LE BRIGAND (H.).- Thymectomy for myasthenia gravis long term. results. in 74 cases. *J. thor. cardiovasc. surg.*, 1972, 64, 1.
- [37] - LINSLEY (D.B.).- Myographic and electromyographic. Studies of myasthenia gravis. "*Bain*", 1935, 58.
- [38] - MATHEY (J.) et coll.- Réflexions sur la chirurgie du thymus et de sa loge. A propos de 100 interventions. *Press. Med.*, 1968, 75, 31, 1553-1556.
- [39] - MIGUERES (J.), PAILLAS (J.), DUCOS (J.), JOVER (A.) et TREMOULET (M.).- Thymome malin et syndromes associés, myasthénie, carence en anticorps, syndrome d'auto-immunisation et syndrome hématologique. *Sem. Hôp. Paris*, 1968, 44, 2809-2816.
- [40] - NASTUK (W.L.), KESSLER (H.J.), GRYNBAUM (A.) et SMITH (M.).- Immunological changes following thymectomy in myasthenia gravis. *Arch. neurol.*, 1966, 15.
- [41] - NEGRE (E.), THEVENET (A.) et NAVRATIL (A.).- Les exérèses thymiques pour myasthénie. *Ann. Chir.*, 1967, 6, 18.
- [42] - PAPATESTAS (A.E.).- The effects of thymectomy on the pronosis in myasthenia gravis. *Mt Sinaï. J. Med. New York*, nov. 1971, 38, 586-593.
- [43] - PAPATESTAS (A.E.), ALBERT (L.I.), OSSERMAN (K.E.), OSSERMAN (R.S.) et KARK (A.E.).- Studies in myasthenia gravis : effects of thymectomy. *The. Amer. J. Of. Med.*, April 1971, 50, 465-473.

- [44] - PASSOUANT (P.).- Myasthénie. *E.M.C. neurol.*, 1963, 4.
- [45] - PAYAN (H.) et al.- Thymus and myasthenia : pathology of the thymus and myasthenia. *Ann. chir.*, Mai 1971, 25, 522-524.
- [46] - PERLO (V.P.), ARNASON (B.), POSKANZER (D.), CASTLEMAN (B.), SCHWAB (R.S.), OSSERMAN (K.E.), PAPATESTAS (A.), ALPERT (L.I.), KARK (A.E.).- The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann. acad. Scien. New York*, 1971, 184-308.
- [47] - PERLO (V.P.), POSKANZER (D.C.), SCHWAB (R.), VIETS (H.R.), OSSERMAN (K.E.) et GENKIS (G.).- Myasthenia gravis, evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology.*, 1966, 16.
- [48] - PETIT (H.) et al.- Myasthenia syndromes. *Lille. med.*, nov. 1970, 15, 1304-1308.
- [49] - REMY (J.), WAROT (P.), RIBET (M.) et PETIT (H.).- La phlébographie thy-mique sélective chez le myasthénique. *Revue Neurol.*, 1970, 123-173.
- [50] - ROUJEAU (J.).- Anatomie pathologique du thymus. *G.M. de France*, nov. 1969, 76, 1099-1106.
- [51] - SAWYERS (J.L.) et FOSTER (J.H.).- Surgical treatment for thymomas. *Arch. Surg.*, May 1968, 96, 814-817.
- [52] - SCHWAB (R.S.) et VIETS (H.R.).- Myasthenia gravis. *A.R.N.M.D.*, 1960, 38, 624-719.
- [53] - SCHWAB (R.S.), WILKINS (E.W.), HEAD (J.M.), PONTOPIDAN (H.) et VIETS (H.R.).- Thymectomy in myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 1964, 187, 850-851.
- [54] - SERRATRICE (G.).- Myasthenia : Paraclinical investigations. *Ann. chir.* Mai 1971, 25, 518-520.
- [55] - SEYBOLD (M.E.), HOWARD (F.M.) et DUANE (B.), PAYNE (W.S.) et HARRISON (E.G.).- Thymectomy in juvenil myasthenia gravis. *Arch. neurol.*, 1971, 25, 385.
- [56] - SLOAN (H.E.).- The thymus in myasthenia gravis. With observations on the normal anatomy and histology of the thymus. *Surgery*, 1943, 13, 154.
- [57] - SPERTE (J.P.).- Les tumeurs du thymus chez l'adulte : à propos de 31 observations. *Thèse Toulouse*, 1973.
- [58] - STRAUSS (A.J.), KEMP (P.G.), EXUM (E.D.) et GOODMAN (H.C.).- Immunolo-gical concomitant of myasthenia gravis. *Ann. Acad. Scien. New York*, 1965, 124, 744.

- [59] - SWAIMAN (K.F.).- Thymectomy in fulminating myasthenia gravis of childhood. *Minn. Med. Sept.*, 1972, 55, 809-810.
- [60] - TOOLE (J.F.) et WILCOFSKI (R.).- Selenomethionine Se^{75} Scan. for thymoma. *J.A.M.A.*, 1966, 168, 1219-1220.
- [61] - VEVERKA (L.).- Thymectomy in cases of myasthenia gravis. *Wein. Klin. Wochensh.*, March 1972, 84.
- [62] - VIETS (H.R.) et SCHWAB (R.S.).- Prostigmin in the diagnosis of myasthenia gravis. *New. Eng. J. Med.*, nov. 1935.
- [63] - VAN DER GELD (H.W.R.) et STRAUSS (A.J.).- Myasthenia gravis : immunological relationship between striated muscle and thymus. *Lancet*, 1966, 1, 57.
- [64] - WARTER (J.), BATZENSCHLAGER (A.), ASCA (L.) et WIEDERKEHR (J.L.).- Hypercorticisme surrénalien et cancer thymique. *Press. Med.*, 1965, 73, 31, 1831-1834.
- [65] - WRIGH (T.) et KERR (J.H.).- Auto-immunity in myasthenia gravis family study. *Clinical. and experim. immunol.* 1967, 93.
- [66] - WOOLF (A.L.).- Morphology of the myasthenic neuromuscular function. *Ann. of acad. scienc. New York*, 1966, 135.
- [67] - YENE (H.Y.) et KLATTE (E.).- Mediastinal venography. *Radiology*, 1972, 105-285.
- [68] - ZACKS (S.I.), BAUER (W.C.) et BLUMBERG (J.).- The fine structure of the myasthenic neuromuscular junction. *J. neur. exp. neurol.*, 1962, 21, 335.

